



Središnja medicinska knjižnica

Petriček, Igor (2011) *Utjecaj suznoga filma na vidnu funkciju [The influence of tear film on visual function]*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/1380>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Igor Petriček

**Utjecaj suznoga filma na vidnu
funkciju**

DISERTACIJA



Zagreb, 2011.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Igor Petriček

**Utjecaj suznoga filma na vidnu
funkciju**

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

Disertacija je izrađena na Klinici za očne bolesti Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

Voditelj rada: prof. dr. sc. Rajko Pokupec

Sadržaj

1. Uvod i svrha rada	1
1.1. Definicija i terminologija disfunkcije suznog filma	1
1.2. Podjela disfunkcije suznog filma	3
1.3. Prevalencija disfunkcije suznog filma u općoj populaciji	4
1.4. Anatomija i fiziologija suznog filma	6
1.4.1. Opća svojstva suznog filma	6
1.4.1.1. Produkcija suza	7
1.4.1.2. Stabilnost suznog filma	7
1.4.1.3. Utjecaj stabilnosti suznog filma na optičku kvalitetu oka	7
1.4.1.4. Dinamika i eliminacija suza	9
1.4.1.5. Ekskretorni sustav	10
1.4.1.6. Evaporacija suza	10
1.4.1.7. Absorpcija suza	11
1.4.2. Struktura suznog filma	11
1.4.2.1. Lipidni sloj	13
1.4.2.1.1. Elementi lipidnog sloja	13
1.4.2.1.2. Svojstva i funkcije lipidnog sloja	13
1.4.2.2. Vodeni sloj	14
1.4.2.2.1. Elementi vodenog sloja	14
1.4.2.2.2. Suzne žlijezde	15
1.4.2.2.3. Svojstva i funkcije vodenog sloja	15
1.4.2.3. Mukozni sloj	17
1.4.2.3.1. Elementi mukoznog sloja	17
1.4.2.3.2. Svojstva i funkcije mukoznog sloja	17
1.5. Dijagnostičke metode u procjeni funkcije suznog filma	19
1.5.1. Anamneza	19
1.5.2. Pregled na biomikroskopu	22
1.5.2.1. Neinvazivne metode pregleda suznog filma	22
1.5.2.1.1. Suzni menisk	22
1.5.2.1.2. Nabori spojnice paralelni sa rubom vjeđe (Lid Parallel Conjunctival Folds- LIPCOF)	23

1.5.2.1.3. Pregled lipidnog sloja suza metodom interferencije	24
1.5.2.1.4. Rubovi vjeđa	26
1.5.2.1.5. Hiperemija spojnice	26
1.5.2.2. Invazivne metode pregleda suznog filma	27
1.5.2.2.1. Ekspresija Meibomovih žlijezda	27
1.5.2.2.2. Bojanje vitalnim bojama	29
1.5.2.2.2.1. Fluorescein	29
1.5.2.2.2.2. Bengalsko crvenilo	29
1.5.2.2.2.3. Lisamin zelena boja	30
1.5.2.2.2.4. Interpretacija nalaza pri vitalnom bojanju	30
1.5.2.2.3. Test vremena pucanja suznog filma (Tear break-up time test- TBUT)	31
1.5.2.2.4. Neinvazivni test vremena pucanja suznog filma (Non-invasive tear break-up time- NIBUT)	34
1.5.3. Ostale dijagnostičke metode u procjeni funkcije suznog filma	36
1.5.3.1. Schirmerov test	36
1.5.3.2. Test grananja suza (tear ferning test)	38
1.5.3.3. Evaporimetrija	39
1.5.3.4. Mjerenje osmolarnosti suza	41
1.5.3.5. Meibometrija	42
1.5.4. Dijagnostičke metode u procjeni funkcije suznoga filma- zaključak	43
1.5.4.1. Izbor testova u kliničkoj praksi	43
1.5.4.2. Slijed pretraga	45
1.5.5. Metode procjene utjecaja suznoga filma na vidnu funkciju	46
1.5.5.1. Valna aberometrija	46
1.5.5.2. Videokeratoskopija (keratometrija velike brzine)	48
1.5.5.3. Metoda dvostrukog mjerenja (double-pass method)	49
1.5.5.4. Retroiluminacija	49
1.5.5.5. Interferometrija	49
1.5.5.6. Mjerenje funkcionalne vidne oštine	50
1.5.5.7. Metode procjene utjecaja suznoga filma na vidnu funkciju- zaključak	51

2. Hipoteza	52
3. Ciljevi rada	53
4. Materijali i metode (ispitanici-uzorak)	54
4.1. Materijal i ispitanici-uzorak	54
4.1.1. Materijal	54
4.1.2. Ispitanici	54
4.1.3. Etička načela	55
4.2. Metode	56
4.2.1. Mjesto i vrijeme istraživanja	56
4.2.2. Slijed pregleda	56
4.2.3. Opis pregleda	57
4.2.3.1. Subjektivne smetnje (anamneza)	57
4.2.3.2. Određivanje najbolje korigirane vidne oštine (<i>best corrected visual acuity- BCVA</i>)	59
4.2.3.3. Određivanje perioda vremena u kojem dolazi do zamućenja linije najbolje korigirane vidne oštine od otvaranja oka (<i>Post-Blink Blur Time- PBBT</i>)	59
4.2.3.4. Objektivni nalaz (pregled na biomikroskopu)	60
4.2.3.4.1. Procjena hiperemije spojnice	60
4.2.3.4.2. LIPCOF (Lid-Parallel Conjunctival Folds)	60
4.2.3.4.3. TBUT (Tear Film Break-up Time)	60
4.2.3.4.4. Bojanje rožnice fluoresceinom	61
4.2.3.4.5. Ekspresija Meibomovih žlijezda	61
4.2.4. Statističke metode	62
5. Rezultati	63
5.1. Dob ispitanika	63
5.2. Spol ispitanika	63
5.3. Simptomi disfunkcije suznog filma	63
5.3.1. Simptomi disfunkcije suza i dob	64
5.3.2. Simptomi disfunkcije suza i spol	64
5.4. Period vremena u kojem dolazi do zamućenja linije najbolje korigirane vidne oštine od otvaranja oka (<i>Post-Blink Blur Time- PBBT</i>)	65
5.4.1. Odnos vrijednosti PBBT mjerenih od strane ispitanika i ispitivača te njihova ponovljivost	65

5.4.2. Odnos vrijednosti PBBT u skupini sa simptomima disfunkcije suza i u onoj bez simptoma	70
5.4.3. PPBT i zbroj simptoma	71
5.4.4. Odnos vrijednosti PBBT mjerenih od strane ispitanika i ispitivača ovisno o visini izmjerenih vrijednosti	72
5.5. TBUT- deskriptivna statistika	73
5.5.1. Razlika vrijednosti TBUT između očiju	75
5.5.2. TBUT i zbroj simptoma disfunkcije suznog filma	75
5.5.3. TBUT i PBBT	75
5.5.4. PBBT u odnosu na graničnu vrijednost TBUT-a	78
5.6. Tip kože lica	80
5.6.1. Tip kože lica i skupine ispitanika	81
5.6.2. Tip kože lica i simptomi disfunkcije suza	81
5.6.3. Tip kože lica i dob	81
5.6.4. Tip kože lica i spol	81
5.6.5. Tip kože lica i vrijednosti LIPCOF I EGM za skupinu sa disfunkcijom suznog filma	82
5.6.6. Tip kože lica i ekspresija Meibomovih žlijezda (EGM)	84
5.6.7. Tip kože lica i ekspresija Meibomovih žlijezda (EGM) kod ženskih ispitanika	84
5.7. LIPCOF	85
5.7.1. Vrijednosti LIPCOF testa u skupini sa simptomima disfunkcije suza i u onoj bez njih	85
5.7.2. Povezanost rezultata LIPCOF testa i ukupnog zbroja simptoma u skupini sa simptomima disfunkcije suza	86
5.7.3. LIPCOF i vrijednosti ekspresije Meibomovih žlijezda (EGM)	86
5.8. Ekspresija Meibomovih žlijezda (EGM)	86
5.9. Hiperemija spojnice	86
5.10. Bojanje rožnice fluoresceinom	87
5.11. Simptomi disfunkcije suza i doba dana	87
6. Rasprava	89
6.1. Dob	89
6.2. Spol	90
6.3. Simptomi disfunkcije suznog filma	91

6.3.1. Simptomi i dob	92
6.3.2. Simptomi i spol	92
6.4. PBBT test	93
6.4.1. PBBT i skupine sa i bez simptoma disfunkcije suza	94
6.4.2. PBBT i simptomi disfunkcije suza	94
6.4.3. Odnos vrijednosti PBBT mjerenih od strane ispitanika i ispitivača	96
6.4.4. Ponovljivost mjerenja PBBT mjerenih od strane ispitanika	99
6.4.5. Granična vrijednost PBBT između urednih i patoloških vrijednosti	99
6.5. TBUT test	101
6.5.1. Razlika vrijednosti TBUT između očiju	102
6.5.2. TBUT i skupine sa i bez simptoma disfunkcije suza	103
6.5.3. TBUT i zbroj simptoma disfunkcije suznog filma	103
6.5.4. TBUT i PBBT	104
6.6. Tip kože lica	105
6.6.1. Tip kože lica i skupine ispitanika	106
6.6.2. Tip kože lica i simptomi disfunkcije suza	106
6.6.3. Tip kože lica i dob	107
6.6.4. Tip kože lica i spol	107
6.6.5. Tip kože lica i LIPCOF	107
6.6.6. Tip kože lica i ekspresija Meibomovih žlijezda (EGM)	108
6.6.7. Tip kože lica i ekspresija Meibomovih žlijezda (EGM) kod ženskih ispitanika	109
6.7. LIPCOF	109
6.7.1. Vrijednosti LIPCOF testa u skupini sa simptomima disfunkcije suza i u onoj bez njih	109
6.7.2. Povezanost rezultata LIPCOF testa i ukupnog zbroja simptoma u skupini sa simptomima disfunkcije suza	110
6.7.3. LIPCOF i tip kože lica	110
6.7.4. LIPCOF i vrijednosti ekspresije Meibomovih žlijezda (EGM)	110
6.8. Ekspresija Meibomovih žlijezda (EGM)	111
6.9. Hiperemija spojnice	111
6.10. Bojanje rožnice fluoresceinom	111
6.11. Simptomi i doba dana	112
7. Zaključak	114

7.1. Dob	114
7.2. Spol	114
7.3. Simptomi disfunkcije suznog filma	114
7.4. PBBT test	115
7.5. TBUT test	115
7.6. Tip kože lica	116
7.7. LIPCOF	117
7.8. Hiperemija spojnice	117
7.9. Bojanje rožnice fluoresceinom	117
7.10. Simptomi i doba dana	118
8. Kratki sadržaj	119
8.1 Cilj rada	119
8.2. Metode	119
8.3. Rezultati	120
8.4. Zaključak	122
9. Summary	123
9.1. Title	123
9.2. Purpose	123
9.3. Methods	123
9.4. Results	123
9.5. Conclusions	124
10. Popis literature	125
11. Kratki životopis	138

Popis oznaka i kratica

ALMEN	Aquodeficiency, lipodeficiency, mucodeficiency, epitheliopathy, non ocular exocrine deficiencies
CANDEES	Canadian Dry Eye Epidemiology Study
CCLRU	Cornea and Contact Lens Research Unit
DEWS	Dry Eye Workshop
DTS	sindrom disfunkcije suza (Dysfunctional Tear Syndrome)
EDE	evaporativno suho oko (evaporative dry eye)
FVA	mjerenje funkcionalne vidne oštine (Functional Visual Acuity Measurement)
HOA	valne aberacije višeg reda (higher-order wavefront aberrations)
IVAD	metoda mjerenja smanjenja vidne oštine između treptaja (Inter-blink interval Visual Acuity Decay test)
LDH	Laktat hidrogenaza
LIPCOF	nabori spojnice paralelni sa rubom vjeđe (Lid Parallel Conjunctival Folds)
LLT	Lipid layer thickness
MDH	Malat dehidrogenaza
MGD	disfunkcija Meibomovih žlijezda (Meibomian Gland Dysfunction)
MTF	očne funkcije transfera modulacije (ocular modulation transfer function)
NEI	National Eye Institute
NIBUT	neinvazivni test pucanja suznog filma (Non-invasive tear break-up time)
PBBT	proteklo vrijeme nakon treptaja do zamućenja slike (Post-Blink Blur Time)
PRK	fotorefraktivna keratektomija
RMS	prosječni korijen kvadrata valne aberacije (root-mean-square)
SKUPINA 1	skupina ispitanika sa simptomima disfunkcije suznog filma
SKUPINA 2	skupina ispitanika bez simptoma disfunkcije suznog filma
SPOL 1	muški ispitanici
SPOL 2	ženski ispitanici

TBUT	test pucanja suznoga filma (Tear break-up time test)
TDDE	suho oko uslijed deficita suza (tear-deficient dry eye)

1. Uvod i svrha rada

Zašto trepćemo?

Glavna svrha oka je da vidi. Da bi vid bio optimalan, od presudne je važnosti da je rožnica optički optimalne kvalitete. Treptanje to osigurava njenim vlaženjem, i to mu je osnovna uloga. I uz najbolju funkciju suza, kada bismo svjesno prestali treptati, kad-tad bi nam se vid zamutio jer bi se suzni film počeo sušiti.

No, što je sa onima koji nemaju urednu funkciju suza?

Disfunkcija suznog filma (suho oko) pojam je koji se odnosi na cijeli spektar disfunkcije površine oka sa veoma različitim uzrocima (1). Procjenjuje se da oko 5 milijuna osoba starijih od 50 godina u SAD boluje od ove bolesti, dok desetci milijuna ostalih imaju neke ili periodične manifestacije ovoga stanja (2, 3).

Najčešći simptomi disfunkcije suznoga filma jesu pečenje očiju, iritacija te osjećaj pijeska.

No, isto tako, većina pacijenata sa disfunkcijom suznoga filma žali se da im se vid brže zamuti nakon treptaja no ostalim osobama, što im otežava dulje čitanje, gledanje TV ili rad za računalom (stanja pri kojima se produljuje interval između treptaja). Razlog je tome brže nepravilno sušenje suznoga filma na površini oka. Takvi pacijenti često dolaze na oftalmološki pregled jer misle da im naočale nisu adekvatne, a kada se utvrdi da jesu, teško ih je uvjeriti da je suho oko glavni razlog njihovih tegoba. Veoma često i sami oftalmolozi ne prepoznaju koji je glavni uzrok fluktuacije vida njihovih pacijenata, te im propisuju nove naočale koje ne rješavaju problem, a samo su dodatno financijsko opterećenje za pacijenta i zdravstveni sustav.

Svrha je ovoga rada utvrditi postoji li klinički primijenjiva metoda određivanja utjecaja suznoga filma na vidnu funkciju.

1.1. Definicija i terminologija disfunkcije suznog filma

Pojam *suho oko* prvi je upotrijebio švedski oftalmolog Henrik S.C. Sjoegren. On je bio prvi koji je istaknuo kliničku trijadu suhog oka, suhih ustiju i bolovima u zglobovima u svojem radu iz 1933. *Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca*(4).

Od toga vremena, definicija suhog oka (disfunkcije suznog filma) prošla je mnoge promjene. Zbog složenosti etiologije, dijagnostike i mogućnosti liječenja, još uvijek ne postoji općeprihvaćena definicija suhog oka. Dapače, i sam klinički pojam *suho oko* danas se sve više napušta, pošto ne uzima u obzir da etiologija smetnji koje se pod tim pojmom podrazumijevaju nije samo u deficitu *količine* suza. Tako Tseng i Tsubota predlažu pojam *poremećaj površine oka i suza* (5). Nekoliko definicija je predloženo:

Lemp (1995):

Suho oko je poremećaj suznog filma koji nastaje zbog pomanjkanja suza ili pretjeranog isparavanja suza što izaziva oštećenje interpalpebralnog dijela površine oka i povezan je sa simptomima očne nelagode (6).

Brewitt (2001):

Suho oko je bolest površine oka koja se može pripisati različitim poremećajima prirodne funkcije i zaštitnog mehanizma vanjskog oka, što dovodi do nestabilnog suznog filma pri otvorenom oku (7).

Vidljivo je da se od Sjoegrena na ovamo naglasak sve više premješta sa deficita *količine* suza kao uzroka bolesti, na *disfunkciju* suznog filma kao glavnog razloga bolesti.

2003. godine skupina od 17 eksperata oformila je Delphi panel grupu u cilju preispitivanja tematike suhoga oka (8). Preporuka te skupine bila je da se ovo stanje nazove *Dysfunctional Tear Syndrome (DTS)*.

Radna skupina za suho oko (DEWS) 2007. godine predlaže novu definiciju suhoga oka, koja je trenutačno najprihvaćenija:

DEWS Report (2007):

*Dry eye is a multifactorial disease of the tears and ocular surface that results in symptoms of discomfort, **visual disturbance**, and tear film instability, with potential damage to the ocular surface. It is accompanied by increased osmolarity of the tear film and inflammation of the ocular surface* (3).

(Suho oko je multifaktorijska bolest suza i površine oka koja rezultira simptomima neudobnosti, **poremećaja vida** te nestabilnosti suznog filma, sa mogućim oštećenjem površine oka. Popraćena je povišenom osmolarnošću suznog filma te upalom površine oka.)

Novost u ovoj definiciji je dakle, navođenje *poremećaja vida* kao simptoma suhoga oka.

Zbog kompleksnosti problematike suglasje u pogledu nazivlja zasada nije postignuto. Tako, npr. u SAD pojam *keratoconjunctivitis sicca* podrazumijeva sindrom suhog oka u širem smislu, dok je u Velikoj Britaniji taj pojam rezerviran za stanje prouzročeno autoimunom destrukcijom suzne žlijezde (Sy. Sjogren). Jedan od prijedloga je bio i da se kao skupni pojam koristi pojam *sindroma suhog oka* (9). Nadalje, i dalje se često u literaturi nalazi pojam suho oko (*dry eye*), ili DES (*dry eye syndrome*).

U ovome tekstu kao skupni pojam koristiće se pojam *disfunkcije suznog filma*. Pojmovi *keratoconjunctivitis sicca* i Sy. Sjogren koristiće se kao sinonimi, i podrazumijevaće autoimunu etiologiju sindroma suhog oka (10). Pojam suhoga oka, iako patofiziološki neprikladan, koristiće se kao sinonim iz povijesnih razloga i gdje se spominje u citiranoj literaturi.

1.2. Podjela disfunkcije suznog filma

1996. godine NEI/Industry Workshop on Dry Eye podijelio je suho oko u dvije glavne kategorije:

1. suho oko uslijed deficita suza (tear-deficient dry eye, TDDE). McCulley i suradnici predlažu prikladniji termin- *hiposekrecijsko* suho oko (11).
2. evaporativno suho oko (evaporative dry eye, EDE), iako se ove dvije grupe u simptomima i znacima u potpunosti ne isključuju (6). Pošto se evaporacija suza događa i u normalnim fiziološkim uvjetima, McCulley i suradnici predlažu prikladniji termin- *hiperevaporativno* suho oko (11).

Madridska trostruka klasifikacija suhog oka 2003. godine uzima u obzir tri parametra: etiologiju, histopatologiju i težinu kliničke slike (12).

Po etiologiji madridska trostruka klasifikacija suho oko dijeli na:

1. ovisno o dobi
2. hormonalno
3. farmakološko
4. imunopatsko
5. hiponutritivno
6. disgenetsko
7. inflamatorno ili adenitično
8. traumatsko
9. neurološko
10. tatalno

Po histopatološkim znacima dijeli suho oko na ALMEN klasifikaciju:

- A: deficit vodene komponente (aquodeficiency)
- L: deficit lipidne komponente (lipodeficiency)
- M: deficit mucinske komponente (mucodeficiency)
- E: epiteliopatija (epitheliopathy)
- N: neočne egzokrine deficijencije (non ocular exocrine deficiencies)

Po težini kliničke slike Madridska trostruka klasifikacija suho oko dijeli na:

1. stupanj 1 minus: subkliničko suho oko
2. stupanj 1: blago suho oko
3. stupanj 2: umjereno suho oko
4. stupanj 3: izrazito suho oko
5. stupanj 3 plus: izrazito suho oko sa trajno oštećenom vidnom funkcijom

Iz navedenog vidljivo je da, unatoč nastojanjima, još ne postoji usklađenost u podjeli suhog oka. NEI/Industry Workshop podjela je ipak praktičnija, pošto je jednostavnija.

1.3. Prevalencija disfunkcije suznog filma u općoj populaciji

Epidemiološke studije disfunkcije suznog filma rijetke su, a i teško usporedive zbog razlika u definiciji i primijenjenih metoda istraživanja.

Ruprecht i suradnici (1976.-78.) jedni su od prvih koji su postavili općoj populaciji pitanje preko upitnika: 'imate li osjećaj pijeska u očima?'. Rezultati su pokazali da je u dobnoj skupini 55-59 godina, 22.8% žena i 9.9% muškaraca izjavilo da osjeća navedeni simptom. U dobnoj skupini 45-54 godine, gotovo 20% žena i 15% muškaraca imalo je znake suhog oka (13-15). Na osnovi prisutnih simptoma, Schirmerovog testa i TBUT-a ili Rose Bengal bojanja, Jacobsson i suradnici su u Švedskoj u ispitivanju 780 predstavnika opće populacije pronašli prevalenciju suhog oka u dobnoj skupini 55-72 godine od 15% (16). U novijoj studiji Hikichija i suradnika u Japanu rezultati su pokazali da je, od 2127 pacijenata skrininganih u osam medicinskih centara, 17% imalo simptome suhog oka (17). Nije bilo pojave sezonskih fluktuacija. Ispitivanje na 504 osoba u Kopenhagenu u dobi 30-60 godina pokazalo je prevalenciju simptoma suhog oka od 11% (18). U većoj studiji u Marylandu (SAD), u koju je uključeno 2520 stanovnika starijih od 65 godina, 15% njih je izjavilo da ima jedan ili više simptoma suhog oka, ali ih je samo 2.2% imalo simptome i patološki nalaz Schirmerovog testa (19, 20). Navedene su studije pokazale da je suho oko najčešće u dobnoj skupini starijoj od 50 godina, iako nije nađena povezanost simptoma sa dobi ili spolom. McCarthy i suradnici u svojoj su studiji istražili prevalenciju suhog oka u gradu Melbourneu (Australija). U istraživanju je sudjelovalo 926 sudionika starijih od 40 godina. Suho oko bilo je dijagnosticirano u: 10.8% ispitanika Rose bengal bojanjem; 16.3% ispitanika Schirmerovim testom; 8.6% ispitanika TBUT testom; 1.5% ispitanika bojanjem fluoresceinom; 7.4% ispitanika sa dva ili više znaka; i 5.5% ispitanika sa izrazitim simptomima suhog oka nepovezanim sa peludnom groznicom (21). Žene su češće prijavljivale simptome suhog oka od muškaraca. Kanadska epidemiološka studija suhog oka (Canadian Dry Eye Epidemiology Study- CANDEES) imala je za cilj utvrditi prevalenciju suhog oka u Kanadi (22). Upitnici su poštom poslani svim optometristima u Kanadi, koji su zamoljeni da upitnik podijele tridesetorici uzastopnih pacijenata. Ukupno je vraćeno 13,517 ispunjenih upitnika (15.6% od ukupno poslanih). U studiju su bile uključene sve dobne skupine. 55% ispitanika bilo je u dobnoj skupini 21-50 godina, 60.7% bile su žene, a 24.3% ispitanika nosilo je kontaktne leće. Simptome suhog oka prijavilo je 28.7% ispitanika. Kada su bili upitani da opišu težinu simptoma, 7.6% opisalo je umjerene ali stalne simptome, dok ih je 1.6% opisalo kao teške. Osobe koje su opisale teške simptome su u velikoj većini bile žene (omjer 46:1). Ovisno o spolu, 33% žena i 22% muškaraca prijavilo je simptome suhog oka. Salisbury studija je 1997. utvrdila u svom uzorku ispitanika da ih se čak 59% žalilo na simptome suhog oka (19). U sklopu Beaver Dam Eye Study 2000. godine, 14.4% ispitanika od ispitanih 3703 imalo je

simptome suhog oka (23). U sklopu ove studije analizirana je i moguća povezanost simptoma suhog oka sa drugim ispitivanim parametrima. Tako je nađena statistički signifikantna neovisna povezanost simptoma suhog oka sa artritisom, pušenjem, pijenjem kave, hipertireozom, gihtom, dijabetesom, kao i korištenjem multivitaminskih dodataka prehrani (23).

Autor je u analizi razloga prvih pregleda u radu svoje opće očne ambulante našao da je od ukupnog broja pacijenata 6,3% kao razlog prvog dolaska imalo primarno poremećaj funkcije suznog filma (24). Taj postotak se penje na čak 48% ukoliko se izolirano analiziraju pacijenti sa upalnim stanjima prednjeg segmenta oka, a bio bi sigurno još i veći ukoliko bi se analizirala samo kronična upalna stanja prednjeg segmenta oka (24).

Što možemo zaključiti iz navedenog pregleda epidemioloških studija prevalencije disfunkcije suza u općoj populaciji? Prije svega da nisu usporedive, jer nisu koristile usporedive metode istraživanja i jer kriteriji dijagnostike nisu usklađeni (4).

1.4. Anatomija i fiziologija suznog filma

1.4.1. Opća svojstva suznog filma

Suzni film nije obična tekućina bez strukture koja vlaži oko- on je visokospecijalizirani i integralni dio površine oka. Cijeli niz elemenata površine oka utječe na njegovu funkciju, kao i mnogi čimbenici okoline i općeg stanja organizma. U slučaju da dođe do poremećaja ekvilibrija kvantitete ili kvalitete suznog filma, njegova funkcija dovodi se u pitanje.

Često se može čuti da je najveći indeks loma svjetla u oku između zraka i rožnice. To nije točno. Zaboravlja se da se na rožnici nalazi suzni film. Drugim riječima, na refrakciju oka ne utječe najviše lom svjetla *između zraka i rožnice*, kako se tradicionalno predmišlja, već između *zraka i suznog filma* na rožnici. Stoga i ne čudi da je pri disfunkciji suznoga filma vidna funkcija kompromitirana, što je i razlog uvrštavanja poremećaja vida među simptome suhoga oka.

1.4.1.1. Produkcija suza

Količina suza koja se u jednom trenutku nalazi na površini varira, ovisno o evaporaciji. Otprilike 70-90% količine suza nalazi se u suznim meniscima (25, 26, 27). Od ostatka količine suza, maleni postotak nalazi se ispod zatvorenog dijela oka (u forniksima) te ostatak pokriva otvorenu površinu očne jabučice. Prosječna debljina suznog filma varira od otprilike 9 μm neposredno nakon treptaja, pa do 4 μm neposredno prije slijedećeg treptaja (28). Suzni film najtanji je neposredno uz suzni menisk. Bazalna proizvodnja suza je između 1 i 2 $\mu\text{l}/\text{min}$. 16% količine suza izmijeni se svake minute (25).

1.4.1.2. Stabilnost suznog filma

Stabilnost suznog filma čimbenik je možda od najvećeg značaja za njegovu urednu funkciju. Ovisi o kvaliteti, kvantiteti te omjeru komponenti suznog filma. Stoga je mjerenje stabilnosti suznog filma od velikog značaja za procjenu integriteta suznog filma. Još nije u potpunosti jasno kako dolazi do destabiliziranja suznog filma nakon treptaja. Poremećaji u lipidnom sloju te evaporacija vodene komponente dovode do destabilizacije suznog filma, no to se dogodi tek nakon više minuta nakon treptaja (29, 30). Pošto do pucanja suznog filma dolazi uglavnom do najkasnije jedne minute nakon treptaja, evaporacija očito ne može biti jedini uzrok. Holly je 1973. predložio teoriju da do pucanja suznog filma dolazi zbog migracije i miješanja lipida iz lipidnog sloja sa mucinom iz mucinskog sloja. Na taj način nastaju hidrofobna područja koja više ne mogu podržavati vodenu fazu (31). U normalnim uvjetima oko treptaja prije no što dođe do opisane destabilizacije suznog filma. Liotet i suradnici naglašavaju važnost integriteta kornealnog epitela kao najvažnijeg čimbenika u održavanju stabilnosti suznog filma (32). Dilly opet smatra da je deficit u sekreciji glikokaliksa razlog nestabilnom suznom filmu (33).

1.4.1.3. Utjecaj stabilnosti suznog filma na optičku kvalitetu oka

Stabilnost suznog filma igra važnu ulogu u optičkoj kvaliteti oka (34). Kao što je već prije istaknuto, na refrakciju oka ne utječe najviše lom svjetla *između zraka i rožnice*, kako se tradicionalno predmijeva, već između *zraka i suznog filma* na rožnici.

Slijedeća teoretska kalkulacija ilustrira optičku važnost suznog filma (35). Promjer prednje površine suznog filma je otprilike 7.8 mm, a njen indeks loma svjetlosti 1.337, što

daje lomnu jakost površine od 43.20 Dpt. Sa debljinom suznog filma između 6 i 20 μm , jednakomjerno smanjenje debljine suznog filma imaće malo utjecaja na lomnu jakost površine suznog filma ili na aberacije, pošto porast lomne jakosti površine suza može biti otprilike 0.10 Dpt. Međutim, ako suzni film postane nepravilne debljine, to može izazvati veće *lokalne* varijacije u zakrivljenosti površine suznog filma i lomnoj jakosti. Promjene u optičkoj aberaciji prouzročene pucanjem suznog filma izazivaju degradaciju kvalitete slike na mrežnici, što izravno utječe na vidnu funkciju oka.

Disfunkcija suznog filma ima za posljedicu nepravilnu distribuciju suza na površini rožnice. To ima za posljedicu pojavu optičkih aberacija, što opet izaziva smanjenje vidne oštine i kontrastne osjetljivosti. Sušenje suznog filma igra ključnu ulogu u degradaciji kvalitete optičkog sustava oka (36).

Tako su Nemeth i suradnici pokazali videotopografijom velike brzine da se debljina suznog filma mijenja nakon treptaja, što utječe na refrakciju (37). Pritom se refraktivna snaga same rožnice mijenjala jedva mjerljivo, manje od 1.5% od apsolutne vrijednosti (38,39). Buehren i suradnici također su zabilježili visoku stabilnost rožnične topografije u središnjem dijelu rožnice (40).

Oči sa disfunkcijom suznog filma imaju veće vrijednosti optičkih aberacija zbog nepravilnosti suznog filma nego što to imaju oči sa stabilnim suznim filmom. Valne aberacije višeg reda (higher-order wavefront aberrations-HOA) i sferične vrijednosti veće su dva i pol puta u očima sa disfunkcijom suznog filma u usporedbi sa zdravima (41, 42, 43, 44). Suzni se film brzo formira nakon treptaja, no taj proces nije uniforman. Vremenom se suzni film optimalno raširi po rožnici, potom se počne istanjivati, da bi na kraju pukao. Cijeli ovaj proces brži je kod osoba sa disfunkcijom suznog filma.

Montes-Mico i suradnici objavili su da je prosječna vrijednost očne funkcije transfera modulacije (ocular modulation transfer function-MTF) izmjerena na seriji prostornih frekvencija ovisno o vremenu nakon treptaja za mrežicu visokog kontrasta bila vidljiva osobama sa urednim suznim filmom tek oko 6 sekundi po treptaju (45). Optimalna optička svojstva oka kod zdravih ispitanika postizala su se 5-6 sekundi po treptaju. Montes-Mico i suradnici pokazali su da se suzni film destabilizira ranije kod osoba sa disfunkcijom suznog filma, te da su vrijednosti prosječnog korijena kvadrata valne aberacije (root-mean-square-RMS) postigle najniže vrijednosti 2.9 ± 0.4 sekundi nakon treptaja kod osoba sa disfunkcijom suznog filma, u usporedbi sa 6.1 ± 0.5 sekundi kod osoba sa urednom funkcijom suza.

Goto i Tseng su pokazali da je vrijeme širenja lipidnog sloja kod zdravih osoba kratko (0.3 ± 0.2 sekundi). No, ono je znatno dulje kod osoba sa disfunkcijom lipidnog (3.5 ± 0.8

sekundi) i vodenog sloja suza (2.2 ± 1.1 sekundi), što bi značilo da je prosječno vrijeme širenja lipidnog sloja u oba oblika disfunkcije suza bilo ± 2.9 sekundi (46). Ova je vrijednost vrlo slična onoj izmjerenoj od strane Montes-Mica i suradnika korištenjem metode prosječnog korijena kvadrata valne aberacije (42). Na osnovu navedenog, može se postaviti hipoteza da je vremenski minimum nastanka valne aberacije na površini rožnice u vezi sa vremenom potrebnim za stabilizaciju lipidnog sloja suza.

Suprotno navedenom, kod osoba sa urednom funkcijom suznog filma vrijeme distribucije lipidnog sloja je 0.3 sekundi, što je znatno kraće od vremena do kojeg aberacija suznog filma doseže minimum (5-7 sekundi), što znači da postoji utjecaj i drugih čimbenika (42).

Istraživanja su pokazala da sferna aberacija suznoga filma raste linearno nakon treptaja. Ona zahvaća cijelu površinu rožnice, što znači da dolazi do različite evaporacije na sredini i rubu rožnice. Infracrvena termografija pokazala je da temperatura rožnice pada brže na sredini rožnice no na njenom rubu zbog brže evaporacije suza (47,48).

Razlike u okomitim i vodoravnim aberacijama kod osoba sa urednom funkcijom suza mogu se očekivati obzirom na smjer pokreta vjeđa, utjecaj sile teže, nejednaku evaporaciju suza te možda i na dinamičku promjenu zakrivljenosti rožnice izazvanu pritiskom vjeđa (49). Topografija aberacije kod osoba sa disfunkcijom suznog filma pokazuje da istanjenje suznog filma izraženije u gornjem dijelu rožnice (43). Goto i Tseng su pronašli da je kod osoba sa disfunkcijom lipidnog i vodenog sloja suza lipidni sloj deblji u donjem dijelu rožnice, što korelira sa vrijednostima aberacije (46,50).

U normalnim uvjetima tipičan interval između treptaja je otprilike 4-5 sekundi kod osoba sa urednom funkcijom suza, te 1-2 sekunde kod onih sa disfunkcijom (42,51). Montes-Mico je primijetio zanimljivu pojavu da osobe sa urednom funkcijom suza i one sa disfunkcijom suza trepnu otprilike jednu sekundu prije no što dođe do porasta valnih aberacija, što sugerira da je interval između treptaja ovisan o stabilnosti suznog filma (42).

Imajući u vidu sve navedeno, ne čudi što je Radna skupina za suho oko (DEWS Report) 2007. godine u svoju definiciju suhoga oka uvrstila i poremećaj vida (3). Čudi samo što je to učinjeno tek prije četiri godine, a ne već i mnogo ranije.

1.4.1.4. Dinamika i eliminacija suza

Do eliminacije suza dolazi ekskretornim mehanizmom (suzna pumpa), evaporacijom i absorpcijom putem epitela spojnice.

1.4.1.5. Ekskretorni sustav

U fiziološkim uvjetima put vodene komponente suza iz gornjeg lateralnog forniksa, gdje se izlučuju od strane suzne žlijezde, prema inferomedijalno, gdje se preko punkta dreniraju u odvodni sustav. Donji kanalikulus drenira četiri puta više suza od gornjeg. Treptanje potiče kretanje suza prema punktima, pošto se orbikularis prilikom kontrakcije kontrahira prema medijalno. Prilikom treptaja kontrakcija orbikularisa vuče lateralni zid sakusa lateralno, šireći ga. To stvara negativni pritisak i aspirira suze. Prilikom relaksacije nakon treptaja sakus kolabira, što tjera u njemu akumulirane suze u duktus nazolakrimalis. Ekskretorni sustav je visoko redundantan. Refleksna lakrimacija nastupa u normalnim uvjetima neposredno iznad secerniranog volumena od 1 μ l/min, no na stimulus se može povećati i do 100 puta (52). Takvo povećanje lakrimacije od do čak 100 μ l/min drenažni sustav može drenirati bez prelijevanja suza preko ruba vjeđa, ukoliko porast nastupi postupno (53). Ukoliko porast lakrimacije nastupi naglo, drenažni sustav je može drenirati do oko 28 μ l/min (54).

1.4.1.6. Evaporacija suza

Vrijednosti udjela suza koji se gubi isparavanjem različite su ovisno o ispitivačima. Razlog je u različitim metodama mjerenja (55, 56, 57). Što je metoda bila invazivnija, izmjerene vrijednosti bile su više, pošto je pri mjerenju došlo do destabiliziranja suznog filma, što je izazvalo poremećaj u lipidnom sloju i posljedično veću evaporaciju. Nije izmjerena razlika u evaporaciji između spolova ili ovisno o dobi (58). Zamijećeno je da je evaporacija suza bila najmanja neposredno nakon buđenja, da bi se vrlo brzo nakon toga ustalila (59). Smatra se da je tome uzrok zadebljanje lipidnog i mucinskog sloja dok su oči zatvorene (60).

Izmjerena je povećana evaporacija suza pri deficitu mucina, deficitu vodene komponente, kao i deficitu lipidne komponente (61, 55, 57).

Bitno je znati da ukapavanje bilo kakve supstance u oko remeti ekvilibrij suznog filma, i posljedično tome povećava se evaporacija (62).

Tsubota i Yamada procijenili su da se evaporacijom gubi oko 7,9% suza u uvjetima normalne sekrecije (63). Izračunali su da bi, uzevši u obzir pad sekrecije suza pri suhom oku, isti udio evaporacije u tom slučaju činio barem 78% ukupne produkcije suza. Iako su autori u

svojim istraživanjima ustanovili da se pri suhom oku evaporacija smanjivala, ona je ipak činila 47,5% ukupne produkcije suza.

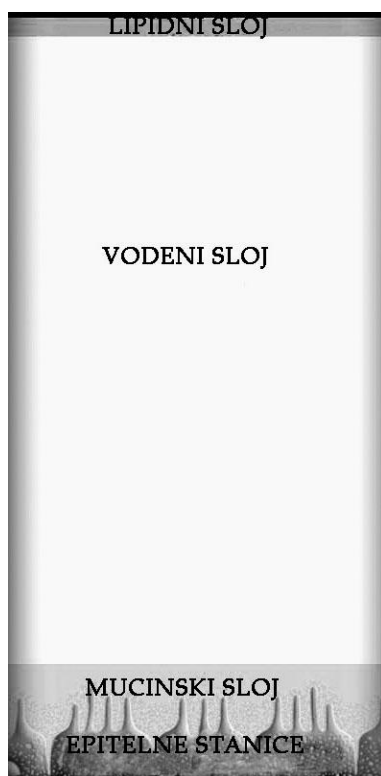
Murube i suradnici procjenjuju da se evaporacijom gubi oko 8-15% suza, no ističu da je granicu između normalne i patološke evaporacije nemoguće postaviti. Oni nadalje naglašavaju kako ne postoji klinički upotrebljiv evaporimetar kojim bi se mjerila evaporacija suza (12).

1.4.1.7. Absorpcija suza

Treći put eliminacije suza iz spojnice vrećice je absorpcija. U tome sudjeluju epitelne stanice spojnice i odvodnog sustava. Predložene su vrijednosti absorpcije suza od oko 2,0 $\mu\text{l}/\text{min}$ (64).

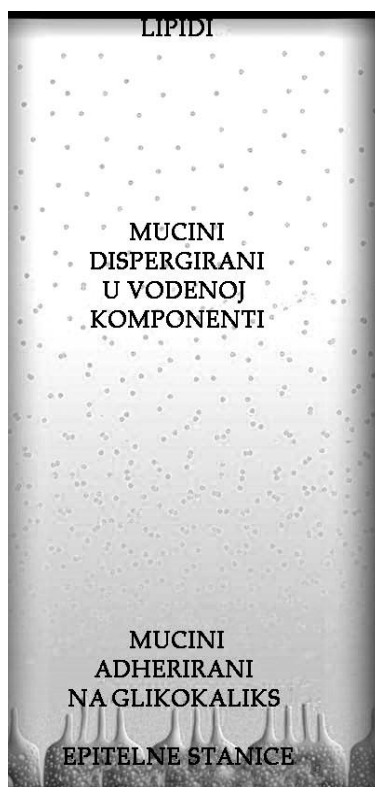
1.4.2. Struktura suznog filma

Klasični opis strukture suznog filma opisuje ga kao trilaminarnu strukturu, koja se sastoji od gornjeg lipidnog, srednjeg vodenog te donjeg mucinskog sloja neposredno uz površinu oka (65). Slika 1. prikazuje stari koncept strukture suznog filma.



Slika 1. Stari koncept strukture suznog filma

Nedavno su istraživači otkrili da je suzni film bitno složenije strukture od ove opisane, te da se sastoji od više slojeva i sučelja između njih (66). Razlog za različite interpretacije vjerojatno leži u različitom pristupu mucinskom sloju: Prydal i sur. su tu nedoumicu pokušali objasniti činjenicom da se zbog identičnog indeksa loma svjetlosti na rožnici i u prekornealnom mucinskom sloju te dvije strukture vrlo teško mogu jasno međusobno razlučiti. Zato predlažu debljinu suznog filma od 40 μm umjesto prosječno 7 μm , gdje bi deblji mucinski sloj bio razlogom veće ukupne debljine suznog filma (67, 68). Nadalje, istraživanja su pokazala da se mucinske molekule nalaze dispergirane u cijelom vodenom dijelu suznog filma u gradijentu koji se smanjuje prema lipidnom sloju. Stoga je predložen model suznog filma u kojemu se mucinski i vodeni sloj ne smatraju potpuno odvojenim, već više kao faze u suznom filmu, sa više ili manje mucina (33). Slika 2. prikazuje novi koncept strukture suznog filma.



Slika 2. Novi koncept strukture suznog filma

1.4.2.1. Lipidni sloj

1.4.2.1.1. Elementi lipidnog sloja

Lipidni sloj nalazi se na površini suznog filma. Relativno je tanak, oko 100 nm. Sastoji se od elemenata koje proizvode tri izvora koji se nalaze u vjeđama. Najveći dio lipidnog sloja proizvode Meibomove tubuloacinarne žlijezde koje se nalaze u tarzusu gornje i donje vjeđe. Sekretacija se postiže treptanjem- svaki treptaj komprimira tkivo vjeđa, što izaziva ekskreciju sekreta Meibomovih žlijezda. Sekretacija se postiže holokrinim mehanizmom, pri čemu se secernira cijela stanica zajedno sa svojim sadržajem (69). Smatra se da je hormonalna regulacija od velike važnosti u reguliranju sekrecije Meibomovih žlijezda. Prisutnost enzima koji metaboliziraju androgene u Meibomovim žlijezdama, kao i povezanost sa seboreičnim dermatitisom za koji se zna da nastaje po utjecajem androgena, navelo je istraživače da disfunkciju Meibomovih žlijezda povežu sa padom koncentracije cirkulirajućih androgena (70, 71). Pošto je poznato da muškarci imaju 15-20 puta više androgena u krvi no žene, ne čudi da oni imaju i jače lučenje Meibomovih žlijezda no žene. To je gotovo uvijek povezano i sa masnijom kožom lica, pošto su Meibomove žlijezde modificirane lojne žlijezde kože. Ostatak lipida u lipidnom sloju secerniraju Mollove i Zeisove žlijezde.

Starenjem se smanjuje broj aktivnih Meibomovih žlijezda, tako da je oko 80. godine života aktivno oko polovice žlijezda (72). Također je važno znati da je simultano aktivno tek oko polovice Meibomovih žlijezda, neovisno o dobi (73).

Lipidni sloj sastoji se od polarnih i nepolarnih lipida. Glavni sastojci su miješani voštani i sterolski esteri, koji čine oko 90% ukupnih lipida u sloju. Ostatak čine slobodni steroli, slobodne masne kiseline ugljikovodici i fosfolipidi (74).

1.4.2.1.2. Svojstva i funkcije lipidnog sloja

Funkcije lipidnog sloja su višestruke: prije svega, on *štiti vodenu komponentu suznog filma od evaporacije* rasprostirući se iznad nje. Sve se više pridaje važnost lipidnom sloju pri podmazivanju oka pri treptanju- većina simptoma i znakova disfunkcije suznog filma zapravo i nije prouzročena smanjenim vlaženjem oka, nego pojačanim trenjem zbog smanjenog podmazivanja pri treptanju. Drugim riječima, u disfunkciji suza lipidni sloj je možda i najvažniji sloj suznog filma.

U *in vivo* studijama lipidni se sloj pravilno raspoređuje iznad vodenog (75, 76). Lipidi iz Meibomovih žlijezda otapaju se u rasponu temperature od 19-32°C, što je u rasponu fizioloških temperatura površine oka, iako su lipidi Meibomovih žlijezda manje viskozni od sebuma u rasponu tih temperatura (75, 77, 78).

No, pri vrlo niskoj temperaturi okoline, npr. zimi, temperatura vjeđe može pasti i ispod točke tališta sekreta, što znači da pri hladnom vremenu možemo imati potpun prekid sekrecije lipida na površinu oka, te posljedično hiperevaporativno suho oko izazvano utjecajem okoline, bez obzira što se pri sobnoj temperaturi lipidi sasvim uredno luče. To je vjerojatno razlog toliko čestom suzenju očiju ujutro zimi.

Zanimljivo je da lipidi iz ljudskih suza ne mogu spriječiti evaporaciju fiziološke otopine u *in vitro* uvjetima (79). Pretpostavlja se da je razlika rezultata između eksperimenata *in vivo* i *in vitro* zbog još nedovoljno jasnih kompleksnih interakcija između elemenata vodenog i lipidnog sloja suznog filma. Pretpostavlja se da važnu ulogu u tome ima protein lipokalin koji se nalazi u suzama (80). Varijacije u omjeru lipida u lipidnom sloju utječu na točku tališta sloja, što posljedično utječe na njegova svojstva. Ustanovljeno je da u keratokonjunktivitisu prouzročenom disfunkcijom Meibomovih žlijezda raste udio lipida sa višom temperaturom tališta, što može biti uzrokom lošoj stabilnosti suznog filma u toj bolesti (81).

U slučaju da je lipidni dio suznog filma odsutan, evaporacija vodene komponente raste četverostruko (57). Nadalje, lipidni sloj sprječava kontaminaciju suznog filma sa lipidima kože, pošto se oni po svojem sastavu razlikuju od lipida suza te mogu destabilizirati suzni film (82). Na kraju, lipidi sprječavaju prelijevanje suza preko rubova vjeđa (83).

1.4.2.2. Vodeni sloj

1.4.2.2.1. Elementi vodenog sloja

Vodeni sloj suznog filma njegov je nadeblji dio, oko 6,5-7,5 µm (28). Sadrži otopljene ione i proteine. Vodeni sloj suznog filma secernira glavna suzna žlijezda, te akcesorne Krauseove i Wolfringove suzne žlijezde (84).

1.4.2.2.2. Suzne žlijezde

Suzna žlijezda nalazi se u lakrimalnoj fosi u superotemporalnom dijelu orbite. Sastoji se od orbitalnog i palpebrarnog režnja. Veći, orbitalni režanj secernira kroz 2-8 kanalića koji se otvaraju u spojničnu vrećicu u superotemporalnom dijelu forniksa. Ovi kanalići prolaze kroz manji palpebrarni lobus, pa u slučaju uklanjanja tog lobusa prestaje sekrecija iz cijele žlijezde. (84). Suzna žlijezda tubuloalveolarna je žlijezda slična žlijezdi slinovnici. Intersticijalno tkivo žlijezde bogato je eozinofilima, limfocitima, makrofazima i plazma stanicama. Plazma stanice sudjeluju u proizvodnji IgA antitijela u suznom filmu. Koncentracija vode i otopljenih elemenata modificira se sekrecijom ili absorpcijom vode i kalijevih iona u izvodnim kanalićima. Proteini i ostali elementi suznog filma također mogu biti secernirani od strane suzne žlijezde, no konačni sastav postiže se tek miješanjem sekreta žlijezde sa ostalim elementima secerniranim od strane akcesornih suznih žlijezda, Meibomovih žlijezda i epitela oka (85). Inervacija suzne žlijezde ide preko N.trigeminusa (aferentna), N.facialis (eferentna) te cervikalnih simpatičkih živaca (84). Suzna žlijezda odgovorna je za refleksnu sekreciju suza. Ona može biti aktivirana perifernom stimulacijom ogranaka trigeminusa (rožnica, spojnica, koža, nos), ili centralno. Pri centralnoj stimulaciji stimulus može biti retinalni (jako svjetlo) ili psihogeni (84).

1.4.2.2.3. Svojstva i funkcije vodenog sloja

Elektroliti koji se nalaze u vodenom dijelu suznog filma odgovorni su za osmolarnost suza (86). To su ioni natrija, kalija, magnezija kalcija, klorida, bikarbonata i fosfata. Koncentracija klorida i kalcija veća je no u plazmi, što sugerira njihovu ekskreciju u suznoj žlijezdi (84).

U suznom filmu se nalaze i proteini koji imaju ulogu smanjenja površinske napetosti između suznog filma i rožnice, transporta metala, antiinfektivnu ulogu te osmotsku i pufersku regulaciju. Ukupni sadržaj proteina u bazalno secerniranim suzama varira od 0,136-4,5 g/100 ml, prosječno 0,7 g/100 ml (87). Dosada je izolirano preko 60 različitih proteina iz suza, no ovdje ćemo spomenuti tek one najvažnije.

- 1) **Lipokalin.** Kiseli protein koji ima za funkciju vezanje lipida. Pretpostavlja se da služi za stabilizaciju suznog filma stvarajući stabilne veze sa lipidima iz vanjskog sloja suznog filma (80).

- 2) **Albumin.** Iđentičan serumskom albuminu. U suzama se nalazi u malim koncentracijama, koje rastu pri pojačanoj stimulaciji spojnice (88).
- 3) **Imunoglobulini.** U suzama se nalaze u manjoj koncentraciji no u serumu. U suzama se nalaze svi tipovi imunoglobulina (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM), no dominantni imunoglobulin u suzama je IgA.
- 4) **Lizozim.** Oko 20-40% ukupnih proteina suza čini lizozim. On se u suzama nalazi u većoj koncentraciji nego u bilo kojoj drugoj tjelesnoj tekućini (89). Ima sposobnost rastvaranja bakterijskih zidova enzimatskom digestijom, a u antibakterijskim koncentracijama nalazi se samo u leukocitima, sekretu nosne sluznice i suzama. Značajno je da mu koncentracija u suzama opada starenjem i pri sindromu suhog oka (90).
- 5) **Beta-lizin.** Baktericidni protein koji se u suzama također nalazi u većim koncentracijama no u krvnoj plazmi (91). Djeluje na ćelularnu membranu bakterija.
- 6) **Laktoferin.** Protein koji veže željezo i na taj način onemogućava replikaciju bakterija. Drugim riječima, djeluje bakteriostatski. Proizvodi ga suzna žlijezda, stoga mu koncentracija pada pri smanjenoj produkciji vodene komponente suza. Transferin ima sličan način djelovanja kao laktoferin, no u suzama se nalazi u puno nižim koncentracijama. U suze dolazi pasivnim transportom zajedno sa serumskim proteinima.
- 7) **Enzimi.** Iz suza je izolirano 12 enzima, između ostalih laktat hidrogenaza (LDH), piruvat kinaza, malat dehidrogenaza (MDH) i amilaza. U stanju hipoksičkog stresa roŹnice (zatvorene oči pri spavanju) raste koncentracija LDH, dok koncentracija MDH ne raste. Tako je odnos LDH/MDH indeks hipoksičkog stresa roŹnice (92).

Metaboliti u suzama uključuju glukozu i ureu. U suze dolaze transportom iz seruma.

Ostale elemente suznog filma preteŹno čine stanice, bilo žive ili u obliku deskvamiranog detritusa. To su najčešće ćepitelne stanice, limfociti i leukociti.

Normalni pH suza kreće se od 7,14 do 7,82, sa prosječnom vrijednošću sličnom kao u plazmi (7,4-7,5). NajniŹi je nakon buđenja, zbog anaerobnog metabolizma površine oka pri zatvorenom oku.

Osmolalnost je izraz ukupne koncentracije svih otopljenih čestica u suzama, bez obzira na njihovu veličinu, gustoću, konfiguraciju ili električni naboj. Osmolalnost raste u sindromu suhog oka (93). Najčešće se radi o povećanju koncentracije elektrolita. Osmolalnost je jedan od najkonstantnijih parametara koji su patološki promijenjeni pri sindromu suhog oka, jer raste i u slučaju pojačane evaporacije i smanjene produkcije suza.

1.4.2.3. Mukozni sloj

Zbog prije spomenutog identičnog indeksa loma svjetla u mukoznom sloju i rožnici, debljina mukoznog sloja još je uvijek predmetom rasprave. Sadržaj mukoznog sloja luče vrčaste stanice spojnice i Henleove kriptе u forniksima, ali i epitelne stanice spojnice koje sadrže ekskretorne vezikule (94). Broj vezikula raste pri određenim patološkim stanjima, prije svega alergijskom konjunktivitisu.

Vrčastih stanica ima oko 1,5 milijuna u svakoj spojnici. Najveća im je koncentracija u nazalnoj bulbarnoj spojnici, a najmanja u temporalnoj.

1.4.2.3.1. Elementi mukoznog sloja

Vrčaste stanice luče heterogenu skupinu glikoproteina. Nevrčaste spojnične epitelne stanice luče različiti oblik mucina putem sekretornih vezikula. Dilly je pretpostavio da su sekretorne vezikule izvor glikokaliksa, dugolančanih glikoproteinskih molekula (33). Vezikule migriraju prema površini stanice, otvaraju se na nju, te molekule glikokaliksa usmjeravaju prema suznom filmu. Pretpostavlja se da navedeni mehanizam veže produkte vrčastih stanica na epitel. Prisutnost glikokaliksa čini površinu epitela visoko polarnom, te stoga visoko vlažljivom vodenim otopinama. U slučaju patološki promijenjene funkcije epitelnih stanica navedeni sidreni mehanizam glikokaliksa razoren je, što posljedično destabilizira suzni film (33).

1.4.2.3.2. Svojstva i funkcije mukoznog sloja

Svojstvo je mukoznog sloja **viskoelastičnost**, što mu omogućava širenje površinom oka u cilju prekrivanja bilo kakve površinske nepravilnosti ili oštećenja (95). Površina mukozne faze suznog filma prvi je solidni sloj na koji nailazi egzogenerni materijal, npr.

bakterije. Zbog toga je brzi popravak površine mukoznog matriksa od presudne važnosti u obrani površine oka od infekcije. Zbog svoje strukture poput micelija, mukozni sloj vjerojatno također služi i kao rezervoar imunoglobulina koji se iz njega tijekom dana sporo otpuštaju. Stoga patološki promijenjen mukozni sloj može pogodovati razvitku npr. infektivnog keratitisa.

Mukus u suzama vrši više funkcija. Jedna od najvažnijih je podmazivanje, što omogućuje klizanje vjeđa preko bulbusa uz najmanje trenja. Druga je funkcija zaštita epitelnih površina. Tračci sluzi vrlo brzo obavijaju sitno strano tijelo kako ne bi oštećivalo površinu oka. Nadalje, sluz služi pri vlaženju površine oka, bilo direktno ili preko gore opisanog mehanizma glikokaliksa. Smatralo se da je površina oka po prirodi hidrofobna. Novija su istraživanja, međutim, pokazala da površina oka relativno vlažljiva i bez pomoći mukusa (96, 97). Međutim, ukoliko dođe do stvaranja nevlaženih površina epitela, kao npr. pri mehaničkom oštećenju (eroziji), mukus vjerojatno ima ključnu ulogu u prevladavanju tako nastale lokalizirane hidrofobnosti (98).

1.5. Dijagnostičke metode u procjeni funkcije suznog filma

Jedan od glavnih problema, bez obzira na gotovo pandemične razmjere disfunkcije suznoga filma, ostaje- kako ga dijagnosticirati? Koji su kardinalni znaci disfunkcije suznog filma na koje treba obratiti pažnju? Kako te znakove kvantificirati? Koji slijed pretraga je najmjerodavniji sa minimalnim utjecajem jednoga testa na drugi?

Nadalje, kako dijagnosticirati utjecaj suznoga filma na vidnu funkciju? Više je metoda opisano u literaturi koje imaju za cilj kvantificirati ovaj utjecaj, no nijedna nije u rutinskoj kliničkoj primjeni zbog kompliciranosti ili dugotrajnosti pretrage ili zbog cijene uređaja.

Više je autora pokušalo nabrojiti koji su to parametri relevantni za dijagnostiku disfunkcije suza (65, 99, 6):

1. Oskudan ili nepravilan suzni menisk
2. Prisutnost preobilnog detritusa u suznom filmu
3. Pucanje suznog filma prije slijedećeg treptaja
4. Produkcija hiperosmotskih suza
5. Abnormalnost ili odsustvo površnog lipidnog sloja
6. Abnormalni ili neadekvatni mukozni sloj
7. Prisustvo poremećaja epitela oka

1.5.1. Anamneza

Kako i u svim ostalim granama medicine, i u oftalmologiji anamneza je kamen temeljac svakog pravilnog dijagnostičkog postupka. Najčešće spominjani simptomi disfunkcije suznog filma su osjećaj pijeska u očima, pečenje i žarenje (100). Ostali simptomi su težina u vjeđama, osjećaj stranog tijela, neugodan osjećaj pri treptanju, fotofobija, te paradoksalno suzenje očiju. Ovi su simptomi bili klinički povezani sa suhim okom, što je bilo dokazano u radu McMonniesa i Hoa (101).

Međutim, više je radova pokazalo da je odnos simptoma i kliničkih znakova subjektivna kategorija. Pacijenti koji imaju blaže simptome disfunkcije suza često ih trpe, misleći da se radi o normalnom stanju. Drugi se, ponekad, uopće ne žale na smetnje, a imaju kliničke znakove disfunkcije suza (102, 6).

Rolando i suradnici predlažu da sa pitanja strukturiraju na slijedeći način (103):

1. osnovni simptomi
2. dodatni simptomi
3. uvjeti okolinskog stresa
4. potreba za lokalnom terapijom
5. korištenje sistemne terapije
6. prisutnost sistemnih bolesti

U konkretnom obliku, simptomi koji se povezuju sa suhim okom su slijedeći (104):

1. Osjećaj pečenja u očima- u marginalno suhom oku razlog može biti u hipertonicitetu suznog filma.
2. Suzenje oka- može biti posljedica utjecaja iz okoline (niska relativna vlažnost zraka, dim, smog, klimatizirani prostor). Povezano je sa disfunkcijom lipidnog sloja suza.
3. Iritacija očiju pri buđenju- uzrok može biti slaba lubrikacija očiju noću ili još nedovoljno formiran lipidni sloj (osoba noću ne trepće i stoga ujutro nema lipida na površini oka), ili kiselije suze zbog anaerobnog metabolizma rožnice noću.
4. Sluzav sekret (krmelje)- uzrok može biti u dehidraciji i nestabilnosti mucinskog sloja.
5. Osjećaj stranog tijela („pijesak u očima“)- može biti znakom disfunkcije vodenog sloja suza, i najčešće upućuje na teži oblik disfunkcije suza.
6. Osjećaj suhoće u očima- može biti opisivao kao osjećaj suhoće, grebanja u očima. Znak je hiposekrecije vodene komponente suza.
7. Fotofobija- posljedica kronične iritacije površine oka
8. Mutan vid- uzrok mu mogu biti areali rožnice pokriveni nepravilnim suznim filmom.
9. Bol- rijedak simptom, koji se javlja pri dubljim epitelnim defektima.

Abelson i Holly predložili su da mogućnost diferencijacije deficita lipidnog, vodenog ili mucinskog sloja na osnovu anemnestičkih podataka: pacijenti sa deficitom funkcije lipidnog sloja (hiperevaporativno suho oko) imaju naglašenije smetnje neposredno po buđenju, oni sa hiposekrecijskim oblikom suhog oka (deficit vodene komponente) imaju sve izraženije smetnje kasnije tijekom dana, dok oni sa deficitom funkcije mucinskog sloja imaju smetnje uglavnom nepromijenjene cijeli dan (105).

U cilju detekcije ali i kvantifikacije težine disfunkcije suza osmišljen je cijeli niz upitnika. Oni koriste različiti broj pitanja, kvantificiraju odgovore na više načina, od 0 do 3 pa do grafičkih skala koje bi trebale preciznije kvantificirati težinu stanja.

Tako Carolyn Begley u svom upitniku koristi slijedećih 6 pitanja (106):

1. Osjećate li suhoću u očima?
2. Osjećate li umor u očima?
3. Osjećate li iritaciju očiju?
4. Jesu li Vam oči osjetljive na svjetlo?
5. Je li Vam vid zamagljen te se mijenja?

Zbog svoje jednostavnosti danas se često u praksi koristi **Scheinov upitnik** (3). Sastoji se od 6 pitanja na koja pacijenti odgovaraju od 0-nikada do 4-stalno:

1. da li ikada imate osjećaj suhoće u očima?
2. da li ikada imate osjećaj pijeska u očima?
3. da li imate osjećaj pečenja u očima?
4. jesu li Vam oči ikada crvene?
5. imate li krustice na trepavicama?
6. je li Vam teško otvoriti oči ujutro?

Pri dijagnostici disfunkcije suznog filma, u svojoj praksi osobno koristim slijedeću bateriju pitanja:

1. Trajanje smetnji-jesu li kronične (višegodišnje)?
2. Jesu li smetnje uglavnom bilateralne?
3. Osjećaj pijeska u očima, pečenje, osjećaj suhoće u očima?
4. Uz očne tegobe, osjećaj suhoće u ustima, te reumatske tegobe?
5. Crvenilo očiju uglavnom minimalno, povremeno?
6. Dob pacijenta- pacijent stariji od 50 godina?
7. Simptomi izraženiji u suhom zraku (centralno grijanje)?
8. Simptomi izraženiji zimi?
9. Simptomi izraženiji pri radu na računalu, gledanju TV, čitanju?
10. Simptomi izraženiji pri vožnji u automobilu (klima, ventilacija)?
11. Simptomi izraženiji tijekom PMS-a (za premenopauzalne žene)?
12. Simptomi izraženiji ujutro/navečer?

Izraženiji ujutro: evaporativno suho oko (deficit lipidnog sloja).

Izraženiji navečer: deficit vodene komponente suza.

Numerički zbroj odgovora na pitanja u upitnicima omogućuje kvantitativnu komparaciju dobijenih anamnestičkih podataka. Osim navedenih, u tu svrhu izrađeni su i mnogi drugi standardizirani upitnici za upotrebu u kliničkoj praksi i istraživanju (107, 108).

Međutim, mora se priznati da još ne postoji upitnik koji bi na pouzdan način ne samo otkrivao nego i kvantificirao disfunkciju suza. Veliko je pitanje da li će takav upitnik ikada biti osmišljen, jer je gotovo nemoguće objektivizirati nešto toliko subjektivno kao što je prisutnost simptoma disfunkcije suza, a posebno njihov intenzitet. U svakodnevnoj kliničkoj praksi ništa ne može zamijeniti uzimanje anamneze direktnim razgovorom sa pacijentom i stvaranje individualne procjene njegovog stanja.

Iz literature je također vidljivo da je samo Begley sa samo jednim pitanjem („je li Vam vid zamagljen te se mijenja?“) dovela u vezu disfunkciju suznog filma sa vidnom funkcijom. Svi ostali upitnici takav mogući simptom uopće ne spominju, a kamoli da ga detaljnije elaboriraju.

1.5.2. Pregled na biomikroskopu

Pregled na biomikroskopu podrazumijeva standardni pregled prednjeg segmenta oka. Ovdje će se navesti metode pregleda suznog filma koje ne zahtijevaju manipulaciju po oku (neinvazivne metode), te metode pri kojima se u oko nešto ukapava, stavlja, ili se sa okom manipulira (invazivne metode).

1.5.2.1. Neinvazivne metode pregleda suznog filma

1.5.2.1.1. Suzni menisk

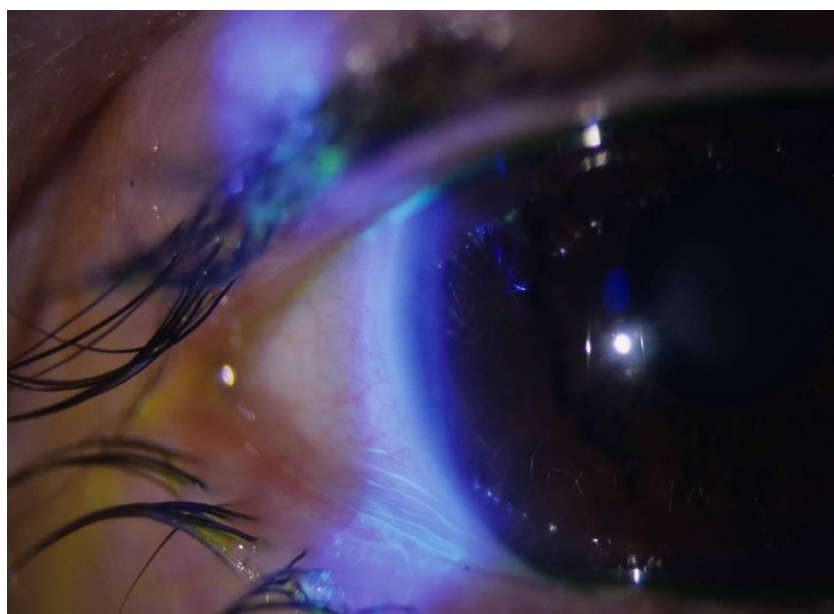
Norn je utvrdio da se 75% suza nalazi u meniscima, dok se ostatak nalazi na površini oka u obliku tankog filma (52). Između suznog meniska i preokularnog dijela suznog filma nalazi se zona najtanjeg dijela suznog filma, tzv 'crna linija' (109). Istraživanja su pokazala da ne dolazi do difuzije suza preko te linije (110). Formiranje i oblik suznog meniska ovise o ravnoteži između negativnog tlaka zbog njegove konkavne površine i hidrostatskog tlaka

tekućine u menisku (111). Uredan nalaz suznog meniska podrazumijeva njegov koveksitet na oku, konkavni oblik centralno, te opet konveksitet na rubu vjeđe (112). Patološki nalaz uključuje nepravilan menisk, visinu meniska manju od 0,3 mm, te oštro definiranu 'crnu liniju'.

U literaturi vlada potpuna konfuzija glede interpretacije nalaza. Neki autori predlažu numeričku interpretaciju, dok su drugi skloniji opisnoj (113, 114). U svakom slučaju, iskusni praktičar svakako bi trebao u sklopu pregleda obratiti pažnju i na suzni menisk, bez obzira na gotovo nemoguće kvantificiranje nalaza. Također nije jasno niti koji se parametar (ili parametri) funkcije suznog filma zapravo analiziraju pregledom suznog meniska.

1.5.2.1.2. Nabori spojnice paralelni sa rubom vjeđe (Lid Parallel Conjunctival Folds- LIPCOF)

Hoh i suradnici opisali su prisustvo nabora spojnice paralelnih sa rubom vjeđe (Lid Parallel Conjunctival Folds- LIPCOF), koji se vide na spojnici uz donji rub vjeđe (115). Graduirali su ih od 0 do 3. Pri suhom oku, LIPCOF je imao pozitivnu prediktivnu vrijednost od 93%. Iako autori ne daju objašnjenje za povezanost suhog oka sa naborima spojnice, pretpostavlja se da oni nastaju zbog pojačanog trenja pri treptanju. Slika 3. prikazuje izgled nabora spojnice paralelnih sa rubom vjeđe.



Slika 3. Nabori spojnice paralelni sa rubom vjeđe (stupanj 3)

Nalaz se opisuje u četiri stupnja:

Stupanj 0: nema nabora- ne radi se o suhom oku

Stupanj 1: jedan nabor ispod razine normalnog suznog meniska- blago suho oko

Stupanj 2: više nabora do razine normalnog suznog meniska- umjereno suho oko

Stupanj 3: više nabora iznad razine normalnog suznog meniska- izrazito suho oko

LIPCOF je dijagnostička metoda kojoj su prednosti brzina izvedbe i neinvazivnost, no mane su joj subjektivnost, nespecifičnost (metoda ne diferencira između hiperevaporativnog i hiposekrecijskog oblika disfunkcije suznog filma) i mali broj stupnjeva, što onemogućava precizniju graduaciju nalaza.

1.5.2.1.3. Pregled lipidnog sloja suza metodom interferencije

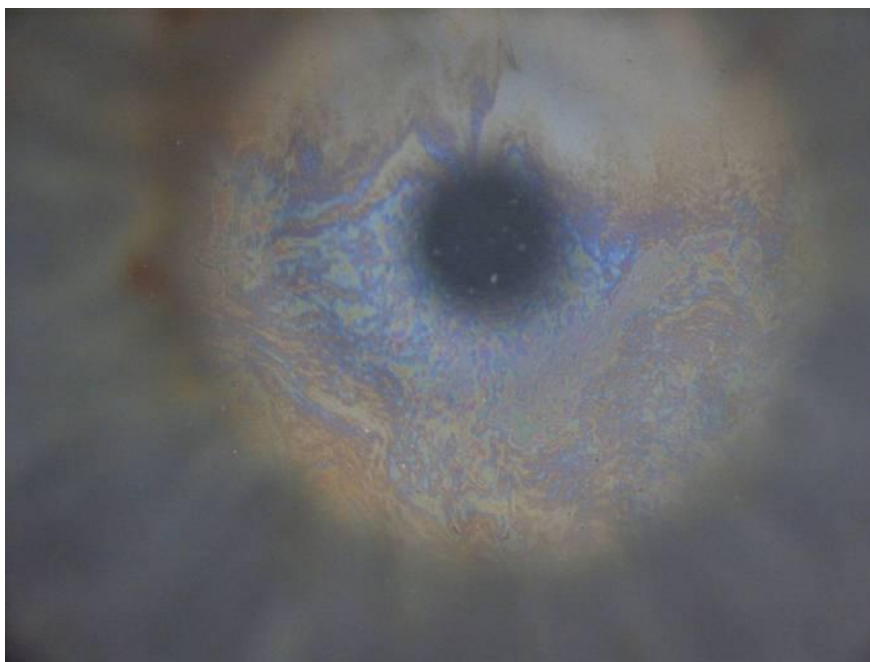
Lipidni sloj je nedvojbeno jedan od ključnih komponenti suznog filma čija je intaktnost od presudne važnosti (57, 116, 117). Lipidni sloj sprječava evaporaciju suza, te je stoga procjena njegove debljine od posebne važnosti. Debljina lipidnog sloja (lipid layer thickness- LLT) može se mjeriti promatranjem fenomena interferencije na površini lipidnog sloja.

Pri mjerenju debljine lipidnog sloja treba imati na umu da je on dinamična struktura- najdeblji je neposredno nakon treptaja kada se kontrakcijom orbikularisa istisnu lipidi iz Meibomovih žljezda u suzni film. Nakon toga lipidni se sloj postupno stanjuje. Nadalje, što je oko otvorenije, izložena površina oka je veća, što istanjuje raspoloživu količinu lipida.

Pregled se vrši neinvazivno, tj., u oko se ne smije ništa kapati prije pretrage niti po njemu manipulirati.

Princip procjene debljine lipidnog sloja bazira se na činjenici da što je lipidni sloj suza deblji, to se u njemu vidi više boja, kao ulje na vodi (slika 4.).

Nadalje, ukoliko se u lipidnom sloju vidi detritus, tada se vjerojatno radi o stazi sekreta u izvodnim kanalićima Meibomovih žlijezda te o posljedičnoj upali. Tanak lipidni sloj je bez bez boja, a debeli sa mnoštvom boja. Postoji više skala koje određeni oblik i boju u lipidnom filmu koreliraju sa određenom debljinom tog sloja (116,117).



Slika 4. Izgled lipidnog sloja suza vizualiziran metodom interferencije

Mjerenje debljine i izgleda lipidnog sloja mora se vršiti na tri načina (118):

1. Nativno
2. Nakon nekoliko jačih treptaja
3. Nakon ekspresije Meibomovih žlijezda.

Nativni pregled daje nam inicijalni uvid u debljinu i izgled lipidnog sloja. Ukoliko lipidni sloj postane deblji nakon nekoliko treptaja, možemo pretpostaviti da je sekrecija lipida uredna, no da je frekvencija treptanja koji pumpaju lipide iz žlijezda na oko premala. To je najčešći problem pri radu za računalom. Ukoliko se lipidni sloj nakon ekspresije Meibomovih žlijezda ispuni detritusom, vjerojatno se radi o hipersekreciji lipida te njihovoj posljedičnoj stazi i mogućoj upali vjeđa (blefaritis). Ukoliko i nakon ekspresije lipidni sloj ostane tanak, vjerojatno se radi ili o primarnoj hiposekreciji ili o sekundarnoj hiposekreciji zbog upalne atrofije žlijezda.

Prvi objavljeni način vizualizacije lipidnog sloja koristi procjepnu svjetiljku ispred čijeg svjetla se stavi difuzni filter (119). U nekim radovima ova metoda naziva se i *semikvantitativna interferometrija*. Razlog radi čega ova metoda nije postala popularnom je činjenica da se ovako može istovremeno pregledati samo nekoliko mm² površine rožnice, što je nedovoljno za procjenu svih parametara lipidnog sloja.

Jedini uređaj koji je dosada patentiran isključivo za pregled lipidnog sloja suza je Tearscope i Tearscope Plus. Izumio ga je Guillon 1986. godine, te je bio proizvođen od tvrtke Keeler (120). Tearscope se postavlja ispred objektiva procjepne svjetiljke. Uređaj više nije u proizvodnji.

Bez obzira na veliku važnost lipidnog sloja suza, metode njegove direktne vizualizacije u načelu se veoma rijetko primijenjuju, prije svega zato što ne postoji uređaj koji bi bio istodobno praktičan za svakodnevnu primjenu i dostupan financijski.

U zaključku se može reći da je mjerenje debljine suznog filma evidentno veoma korisna i praktična metoda u procjeni funkcije suznog filma, no pošto zahtijeva dodatnu opremu, zasad nije pronašla svoje mjesto u širokoj oftalmološkoj praksi. Traže se drugi praktičniji načini pregleda lipidnog sloja suza.

1.5.2.1.4. Rubovi vjeđa

U pregled na biomikroskopu svakako spada i pregled rubova vjeđa. Na rubove vjeđa otvaraju se izvodni kanalići žlijezda. Blefaritis je upalno stanje koje za posljedicu ima alteraciju funkcije žlijezda u vjeđama, prije svega Meibomovih. Neravan rub vjeđa može biti posljedica kroničnih upala koje su za posljedicu ostavile ožiljne promjene i obliteraciju Meibomovih kanalića. Za primarnu hiposekreciju Meibomovih žlijezda tipično je da je rub vjeđa pravilan, no gracilan, istanjen, isto kao i koža vjeđa.

1.5.2.1.5. Hiperemija spojnice

Procjena spojnične hiperemije je jednostavna i neinvazivna metoda kojom se dobija uvid u stanje površine oka. Najčešće se koriste grafičke skale za usporedbu sa nalazom kod pacijenta, kao što su Efronova skala i CCLRU skala (121). Na slici 5. je prikazana CCLRU skala hiperemije spojnice. Mana korištenja ovakvih grafičkih skala je što je graduiranje od strane ispitivača subjektivno. Stoga se u cilju maksimalne objektivizacije preporuča pregled u identičnim uvjetima, prije svega rasvjete. Za disfunkciju suznog filma tipična je odsutnost spojnične hiperemije. Ona je prisuta tek u najtežim oblicima ovoga stanja, koji čine tek nekoliko postotaka od ukupnog broja.



Slika 5. CCLRU skala hiperemije spojnice(Vistakon™)

1.5.2.2. Invazivne metode pregleda suznog filma

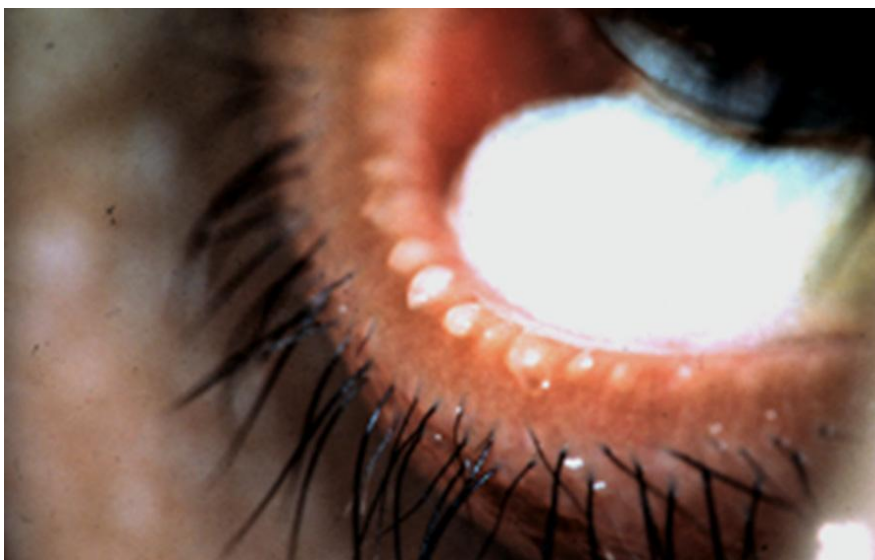
1.5.2.2.1. Ekspresija Meibomovih žlijezda

Ekspresija Meibomovih žlijezda relativno je nova dijagnostička metoda. Njome se vrši procjena sekrecije lipida iz Meibomovih žlijezda, te time indirektno i integritet lipidnog sloja. Jednostavna je i brza, te minimalno invazivna. Bitno je napomenuti da ekspresija Meibomovih žlijezda mijenja suzni film, te stoga utječe na pretrage nakon nje, posebno TBUT, te se stoga mora provesti nakon njega, a ne prije. Sekrecija lipida iz Meibomovih žlijezda smanjena je ili patološki promijenjena kod hiperevaporativnog oblika suhog oka (disfunkcija Meibomovih žlijezda- MGD).

Ekspresija Meibomovih žlijezda može se izvesti manualno, pritiskom palca, kako je dolje opisano (122):

1. Prisloniti palac na srednju trećinu kože donje vjeđe, neposredno ispod njenog ruba, nikako na sam rub. Time se ispituje 6-8 izvodnih kanalića Meibomovih žlijezda.
2. Lagano pritisnuti vjeđu u smjeru prema rubu (prema gore). Održavati isti lagani pritisak 10-15 sekundi.
3. Ukoliko se na izvodne kanaliće ne dobije nikakav sekret, ponoviti postupak uz jači pritisak.

Interpretacija nalaza uključuje procjenu količine sekreta te njegov izgled, od bistrog do pjenušavog. Na slici 6. vidi se patološki izgled sekreta nakon ekspresije.



Slika 6. Ekspresija Meibomovih žlijezda (D.Korb): vidljiv je gust, patološki promijenjen sekret Meibomovih žlijezda

Manualna ekspresija Meibomovih ima za manu aplikaciju nestandardiziranog pritiska prstom. Stoga su Korb i Blackie razvili metodu aplikacije standardiziranog pritiska posebno kalibriranim instrumentom, što je prikazano na slici 7. (123).



Slika 7. Standardizirana ekspresija Meibomovih žlijezda

1.5.2.2.2. Bojanje vitalnim bojama

U kliničkoj oftalmološkoj praksi korištenje vitalnih boja u dijagnostici rutinska je procedura. Koriste se tri vitalne boje: fluorescein, bengalsko crvenilo (Rose bengal), te lisamin zelena boja (lissamine green).

1.5.2.2.2.1. Fluorescein

Natrij-fluorescein je u vodi topiva boja koja može biti ekscitirana svjetlom valne duljine blizu ultraljubičastoj. Koristi se u oftalmologiji već više od 100 godina, otkada je objavljena njegova primjena od strane Strauba 1888. godine (124).

Da bi se zamijetilo fluoresceiranje nakupljene boje, treba pričekati nekoliko minuta. Fluorescein ne boji zdrave, mrtve ili degenerirane stanice, već boji prekide u intercelularnim vezama (125). Međutim, Wilson i suradnici u svojem su istraživanju pokazali da fluorescein ipak boji i same epitelne stanice (126). Pitanje očito ostaje otvoreno.

Pozitivan nalaz bojanja fluoresceinom nije patognomoničan za disfunkciju suznog filma, no distribucija fluorescein pozitivnih zona jest, tipično na dnu rožnice i u vjedom rasporku (127).

1.5.2.2.2.2. Bengalsko crvenilo

Bengalsko crvenilo vitalna je boja koja boji degenerirane i mrtve stanice, kao i mukozne tračke u filamentoznom keratitisu (128). Prvi se put primijenilo u oftalmologiji 1914. (124). Koristi se u koncentraciji od 1%, i dosta peče.

Feenstra i Tseng su u svom istraživanju utvrdili da bengalsko crvenilo boji zdrave epitelne stanice rožnice zeca u kulturi (129). Međutim, ukoliko se stanice prije bojenja oblože mucinom, one se ne boje bengalskim crvenilom. Stoga su autori zaključili da se ovim bojanjem zapravo indirektno ispituje protektivna funkcija preokularnog suznog filma, te su ovo bojenje opisali kao idealno za procjenu te funkcije (130).

U sindromu suhog oka bengalsko crvenilo tipično boji spojnicu u vjedom rasporku (izloženi dio bulbusa).

1.5.2.2.2.3. Lisamin zelena boja

U oftalmologiju ju je uveo Norn 1973. godine (131). Ponaša se slično kao bengalsko crvenilo, samo što nema njegove neugodne nuspojave. Mana mu je u odnosu na bengalsko crvenilo što ne može služiti u procjeni funkcije mukoznog sloja.

1.5.2.2.2.4. Interpretacija nalaza pri vitalnom bojanju

Postoji više sistema klasifikacije nalaza vitalnog bojanja, ovisno o obliku, lokaciji i intenzitetu. Van Bijsterveld je podijelio površinu oka u tri zone: rožnicu, medijalnu i lateralnu bulbarnu spojnicu (132). Bojanje svake zone ocjenjuje se od 1 do 3. Zbroj veći od 3,5 smatra se patološkim. Ova klasifikacija je bila predložena za bojanje bengalskim crvenilom. Nije se pokazala idealnom za ocjenu bojanja fluoresceinom.

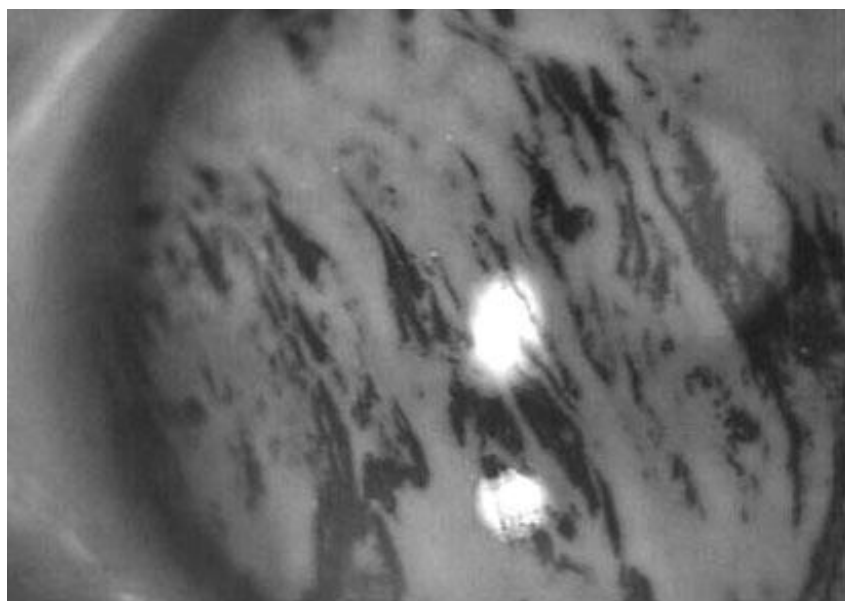
Begley je 1992. predložila metodu ocjenjivanja rožnice u pet zona: centralnu, gornju, donju, nazalnu i temporalnu (127). Ovaj način ocjene bojanja floresceinom posebno je pogodan u diferencijaciji uzroka bojanja (suho oko, mehanička erozija, toksički uzrok, alergija ili infekcija). Opseg bojanja procjenjuje se na slijedeći način: <4 točke, 5-10 točaka, 10-25 točaka, >26 točaka.

Danas se često koristi i NEI/Industry skala bojanja površine oka fluoresceinom, kao i Oksfordska skala (133, 134). Nichols i suradnici koristili su NEI/Industry skalu pri postavljanju dijagnoze disfunkcije suznog filma (133). Podijelili su rožnicu u 5 zona i spojnicu u 3, te su u svakoj graduirali bojanje od 0 do 3, do maksimalno 15 bodova. Oksfordska skala graduirala rožnicu i dvije spojnične zone, sa bodovanjem od 0 do 5 po zoni, maksimalno 15 bodova.

Važno je ovdje napomenuti da svaka florescein pozitivna rožnica ne znači odmah i patološki nalaz. Inače zdrave rožnice imaju fluorescein pozitivan nalaz u najmanje 16% slučajeva (135, 136, 137). Postotak fluorescein pozitivnih asimptomatskih rožnica raste sa dobi: od oko 4% kod mladih od 40 godina, pa do 20% kod onih starijih od 50 (136).

1.5.2.2.3. Test vremena pucanja suznog filma (Tear break-up time test TBUT)

Preokularni suzni film ne ostaje stabilnim unedogled. Ukoliko se onemogući treptanje, nakon između 15 i 40 sekundi pojavljuju se suhe zone na rožnici (138). Do tog trenutka suzni se film stanji za oko 10% putem evaporacije. Pregled pucanja suznog filma prije slijedećeg treptaja najčešći je način procjene stabilnosti suznog filma (139). Slika 8. prikazuje pucanje fluoresceinom obojanog suznog filma.



Slika 8. Pucanje fluoresceinom obojanog suznog filma.

Test vremena pucanja suznog filma (TBUT) prvi je put predložio Norn 1969. godine (140). On je pronašao srednju vrijednost TBUT-a od 30 sekundi, no uz koeficijent varijabilnosti od 31%. Međutim, važno je istaknuti veliku varijabilnost rezultata istraživanja. U istraživanju Lempa i Hamilla normalne vrijednosti TBUT testa su bile 15-34 sekundi, u Rengstorffovom 10-30 sekundi (138, 141). Lemp je 1970. postavio kao graničnu vrijednost TBUT testa na 10 sekundi (142, 143). Vrijednosti od 10 do 5 sekundi mogu se smatrati kao znak marginalno suhog oka, dok su vrijednosti manje od 5 sekundi patognomonične za suho oko (144). Zanimljivo je da je novije istraživanje, objavljeno 2002. godine, i izvršeno na uzorku većem od 200 ispitanika, granične vrijednosti TBUT-a bitno snizilo: kao normalne smatra one veće od 5 sekundi (prosjek 7,1 sekundi), dok su patološke vrijednosti TBUT testa

niže od 5 sekundi, sa prosjekom od 3,2 sekundi (145). Ova se granična vrijednost danas sve više koristi kao referentna.

Mišljenja o korisnosti i upotrebljivosti TBUT testa u kliničkoj praksi izrazito su različita. Pflugfelder je 1998. godine predložio da se TBUT test koristi kao 'prvi test izbora' u cilju diferencijacije jesu li očne tegobe prouzročene lošim suznim filmom ili nečim drugim (146). Nadalje, mišljenje radnoga tijela National Eye Institute/Industry Workshop je: 'Preporuča se da test stabilnosti suza (BUT) bude prihvaćen kao globalni kriterij suhog oka' (133). S druge strane, veliki broj radova kritizira TBUT test kao neprecizan, neznanstven i nereproducibilan (147, 148, 149). Senzitivnost i specifičnost TBUT testa u literaturi je 72% i 62% (150).

TBUT test se tradicionalno provodi dodavanjem fluoresceina u suzni film. No, velike se rasprave vode u znanstvenim krugovima o tome *kako* i *koliko* fluoresceina dodati u suzni film. Tradicionalno, test se provodi ukapavanjem 1 ili 2%-tne otopine fluoresceina u oko, ili doticanjem spojnice fluoresceinskom trakicom navlaženom fiziološkom otopinom. Poznato je da spojnična vrećica sadrži oko 7 μ l suza. Jedna kap sadrži prosječno oko 40-50 μ l tekućine. Dakle, ukapavanjem samo jedne kapi u oko volumen tekućine se povećava za oko pet puta. Jasno je da se time stvaraju nefiziološki uvjeti koji sami po sebi remete stabilnost suznog filma. Stoga nije čudno da je Andres u svojem istraživanju, ukapavajući kap fluoresceina u oko, dobijao bitno niže vrijednosti TBUT testa : 12,8 s \pm 3,5 s. (151). Iz tog razloga sve se više nastoji modificirati TBUT test ukapavanjem minimalnih količina fluoresceina na strogo standardizirani način. Marquardt sa suradnicima je komparirao apliciranje fluoresceina pomoću navlažene trake impregnirane fluoresceinom i aplikaciju 1-2 μ l 5%-tnog fluoresceina pomoću mikropipete (149). Apliciranjem minimalnih količina fluoresceina postignuta je bolja reproducibilnost nalaza. Na žalost, svima je jasno da je ova modifikacija TBUT testa, iako evidentno preciznija, za kliničku primjenu posve nepraktična. Drugi parametar koji bitno utječe na vrijednost nalaza je vrijeme koje protekne od aplikacije određenog volumena fluoresceina pa do očitavanja nalaza. Ukoliko se aplicira 1-2 μ l fluoresceina, suzni se film stabilizira za oko 5-15 s. No ukoliko se aplicira 15 μ l fluoresceina, suzni se film stabilizira tek za otprilike 12 minuta (152).

Sve gore navedeno ima svoje značenje. No, da li se kontroliranjem samo jednog parametra (*količine* tekućine dodane suznom filmu) stvaraju uvjeti koji bitno popravljaju kvalitetu testa? Što je sa širinom vjeđnog rasporka (evaporacija, disperzija lipidnog sloja), tonusom vjeđa, brzinom eliminacije tekućine iz oka odvodnim sustavom, vlažnošću zraka?

Svi ti parametri i dalje ostaju nekontrolirani. Nadalje, inzistiranjem na strogo kontroliranom unosu mikrokoličina tekućine u oko sam test postaje toliko nepraktičnim da postaje praktički neupotrebljiv u kliničkoj praksi.

U zaključku, može se reći da je TBUT test, unatoč svim svojim nepreciznostima i manjkavostima, još uvijek najpraktičnija i najrelevantnija pretraga funkcije suznog filma koja nam stoji na raspolaganju. Smanjena stabilnost suznog filma parametar je koji je, uz povećanu osmolalnost suza, praktički jedini promijenjen u svim oblicima sindroma suhog oka, što je i naglašeno Brewittovom definicijom suhog oka:

Suho oko je bolest površine oka koja se može pripisati različitim poremećajima prirodne funkcije i zaštitnog mehanizma vanjskog oka, što dovodi do *nestabilnog suznog filma* pri otvorenom oku (7).

Brewitt, 2001.

Međutim, ne postoji konsenzus o najboljem načinu *kako* test u praksi provoditi. Reproducibilnost nalaza pokušava se poboljšati inzistiranjem, prije svega, na strogo kontroliranom unosu mikrokoličina fluoresceina u oko. Rezultati time postaju reproducibilniji, no sam način provedbe testa postaje nepraktičan za svakodnevnu kliničku praksu. Odgovor će se vjerojatno naći u kompromisu između preciznosti i kliničke praktičnosti, no zasad on nije pronađen.

Isto tako ne može se reći da je vrijednost od 10 sekundi kao granična neupitna- novija su istraživanja tu brojku smanjila upola. Dakle, nema konsenzusa niti o tome koja je granična vrijednost TBUT testa.

Iz gore navedenog očito je da standardizirani, općeprihvaćeni način izvođenja TBUT testa ne postoji.

Zasad je vjerojatno metoda provedbe TBUT testa preporučena od strane Lowthera još uvijek najpraktičnija (153):

1. Kapnuti nekoliko kapi fiziološke otopine na traku impregniranu fluoresceinom.
2. Otestiti višak tekućine.
3. Nježno taknuti gornji dio bulbarne spojnice ili rub vjeđe trakom. Pritom paziti da se u oko ne unese previše tekućine, te da se ne izazove refleksna lakrimacija.
4. Zamoliti pacijenta da trepne dva ili tri puta.
5. Zamoliti pacijenta da drži oči prirodno otvorene- izbjegavati neprirodno jako otvaranje oka.

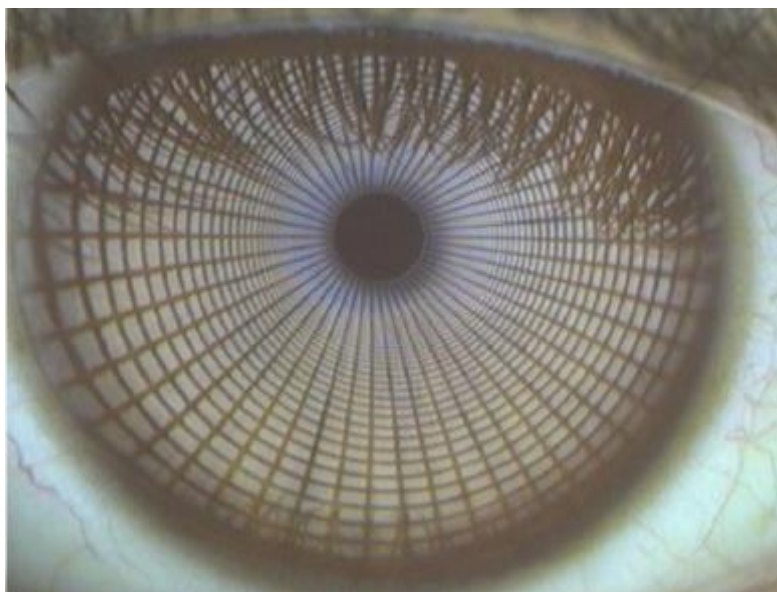
U ovome istraživanju korišten je slijedeći postupak provedbe TBUT testa:

1. Ukapati 1%-tnu standardnu dijagnostičku otopinu fluoresceina- neka samo jedna kap slobodno padne iz bočice u donji forniks svakog oka.
2. Obrisati ev. suvišak tekućine sa oba zatvorena oka.
3. Reći pacijentu da učini nekoliko (najmanje 3-5) punih treptaja. Vrlo je važno da se TBUT ne provede odmah nakon ukapavanja fluoresceina.
4. Reći pacijentu sa drži oči otvorene prilikom testiranja koliko je god više moguće onako kako ih drži i inače (ne neprirodno jako otvorene niti jedva otvorene).
5. Pri pregledu na biomikroskopu uključiti standardno kobalt plavo svjetlo, reći pacijentu da još jednom trepne, da otvori oči kako ih i inače drži otvorenima, te da više ne trepće. Početi brojati sekunde od trenutka kada pacijent otvori oči, pa do trenutka kada se pojave tamne mrlje u fluoresceinom obojanom suznom filmu. Zaustaviti brojanje: broj sekundi od otvaranja oka je TBUT. Relevantni nalaz tipično je pojava multiplih i difuzno razbacanih tamnih pukotina u suznom filmu. Ukoliko se vide izolirane pukotine u suznom filmu uvijek na istom mjestu, najvjerojatnije se radi o lokalnoj nepravilnosti površine rožnice. Takav nalaz se ne može interpretirati kao vrijednost TBUT-a.
6. Ponoviti mjerenje barem tri puta za svako oko. Ukoliko se vrijednosti razlikuju (svako slijedeće mjerenje daje kraću ili dulju vrijednost TBUT-a), nastaviti ponavljati testiranje dok se ne dobiju tri iste ili slične vrijednosti.
7. Ukoliko se vrijednosti TBUT-a i dalje značajno razlikuju između više ponovljenih mjerenja, nalaz ne interpretirati kao TBUT, već ga opisati kao 'TBUT nepouzdan'.
8. U slučaju značajne asimetrije nalaza TBUT-a između očiju, ev. patološke vrijednosti ne opisivati kao nestabilni suzni film. Takav nalaz najvjerojatnije je posljedica nekog unilateralnog sekundarnog uzroka (npr. ožiljak površine oka, bakterijska ili virusna infekcija).

1.5.2.2.4. Neinvazivni test vremena pucanja suznog filma (Non-invasive tear break-up time test NIBUT)

Iako spada u neinvazivne pretrage funkcije suznoga filma, navodi se ovdje radi laganije usporedbe sa gore opisanim testom vremena pucanja suznoga filma (TBUT).

Neinvazivni test vremena pucanja suznog filma koristi refleksiju mrežice, slika koje se projicira na površinu oka. Najčešće je u primjeni stavljanje dodatne mrežice na uređaj Tearscope (vidi 1.5.2.1.3.). Na slici 9. vidi se izgled refleksije mrežice na suznom filmu.



Slika 9. Neinvazivni test vremena pucanja suznog filma

Kada se pojave nepravilnosti u refleksiji mreže, taj se trenutak bilježi kao trenutak pucanja suznog filma. Pošto se pritom u oko ništa ne ukapava, test je neinvazivan, i stoga se zove neinvazivni test pucanja suznog filma (*Non-invasive tear break-up time- NIBUT*). Velika je prednost ove metode što se suzni film opservira u svom fiziološkom stanju. Zanimljivo je da su prosječne izmjerene vrijednosti NIBUT-a bitno veće od TBUT-a: 40-60 sekundi (154). Go Ing Hovn je zabilježio čak i dulje vrijednosti, 60-67 sekundi, no sa bitnom varijabilnošću (155). Zasad nema objašnjenja za ovakvu razliku u vrijednostima. Vrijednost NIBUT-a od 10 sekundi smatra se graničnom: niže vrijednosti ukazuju na disfunkciju suznoga filma (156).

Dosta čudi da je, unatoč mnogim objavljenim radovima koji ukazuju da unos veće količine fluoresceina destabilizira suzni film i time snižava vrijednosti TBUT testa, granična vrijednost NIBUT testa pri kojemu se u oko ništa ne stavlja ista ili slična onom TBUT-a.

Senzitivnost i specifičnost NIBUT-a su 82% i 86% (157).

Za provedbu NIBUT-a potrebna je posebna oprema (Tearscope), koja ima svoju cijenu, a potrebno je i dodatno iskustvo. Stoga ne čudi da NIBUT nije našao praktičnu primjenu u kliničkoj praksi, već se koristi gotovo isključivo u istraživačkom radu.

1.5.3. Ostale dijagnostičke metode u procjeni funkcije suznog filma

1.5.3.1. Schirmerov test

Schirmer je 1903. godine objavio svoju metodu mjerenja sekrecije suza kod pacijenata kojima su bile odstranjene suzne vrećice. Otada Schirmerov test postaje jedan od najprimjenjivijih testova pri sumnji na suho oko, ako ne i najprimjenjiviji. Test koristi 35 mm dugi i 5 mm široki komad filter papira, kraj kojeg se zavrne u donji forniks u duljini od 5 mm.

Tradicionalni postupak za provedbu Schirmerovog testa je slijedeći:

1. Oko se nježno osuši staničevinom preko zatvorenih vjeđa.
2. Filter papir se na označenom kraju zavrne pod donji forniks na granici između srednje i vanjske trećine donje vjeđe.
3. Pacijenta se zamoli da drži oči otvorene te da trepće po potrebi.
4. Nakon 5 minuta filter papir se izvadi, te se izmjeri navlaženi dio.

Rezultati se interpretiraju na slijedeći način: više od 10 mm navlaženog filter papira smatra se urednim nalazom, 10-5 mm granični je nalaz, dok je vrijednost manja od 5 mm patološka.

U praksi postoji više modifikacija Schirmerovog testa: bez anestetika, sa anestetikom, pri otvorenim očima, zatvorenim očima, te uz nazalnu stimulaciju.

Ukoliko je prethodni slijed pretraga uključivao i stavljanje tekućine u oko (fluorescein, anestetik) kao i manipuliranje po oku što izaziva suzenje, neophodno je svu tu tekućinu maknuti sa oka ukoliko želimo dobiti objektivan nalaz. Stoga je varijanta testa predložena od Abelsona (*double-void* ili metoda dvostruke drenaže) ovdje opisana i preporučena i prikazana na slici 10. (158):

1. Ukapati jednu kap anestetika u oba oka.
2. Pričekati minutu, te potom staviti Schirmerove trakice u oba donja forniksa na granici srednje i vanjske trećine. Radi uštede mogu se koristiti i improvizirani komadići filter papira. Ostaviti trakice 5-10 sekundi, potom ih izvaditi. Ovime se uklonio sav suvišak tekućine (anestetik, fluorescein za prethodne testove, reaktivna lakrimacija zbog anestetika) koji bi dao lažno veću vrijednost testa.

3. Staviti nove Schirmerove trakice na isto mjesto.
4. Neka pacijent lagano zatvori oči, ne govori, te ne miče očima pod zatvorenim vjeđama.
5. Nakon 5 minuta izvaditi trakice te očitati duljinu navlaženog dijela u milimetrima, mjereći od zareza na trakici.



Slika 10. Provedba Schirmerovog testa po Abelsonu

Pri provedbi Schirmerovog testa bez lokalne anestezije aktivira se refleksna lakrimacija, koja može biti i do 100 puta veća od bazalne (110). Razlog korištenja topikalne anestezije je u pokušaju da se bazalna sekrecija suza izmjeri odvojeno od refleksne- lokalnom anestezijom se nastojalo izmjeriti samo bazalnu sekreciju (158). Problem je nastao kada se ustanovilo da se i usprkos primjeni lokalne anestezije i dalje javlja refleksna lakrimacija (159). Stoga ne čudi da Norn predložio da se Schirmerov test ne provodi sa lokalnom anestezijom, pošto se ionako određeni udio refleksne sekrecije ne može izbjeći (102). Radna grupa National Eye Institute/Industry Workshop preporučuje da se Schirmerov test provodi bez anestezije, jer se time dobija bolji uvid u sposobnost suznih žlijezda da secerniraju suze (133).

Također je primijećeno da Schirmerov test daje više vrijednosti ako se provodi sa očima otvorenim nego sa zatvorenim (158). Pri stimulaciji nazalne sluznice štapićem omotanim vatom nastoji se maksimalno izazvati lakrimacija, te time izmjeriti maksimalna sekrecija suza.

Na oku se nalazi prosječno oko 7 μ l suza. Od te količine, oko 3 μ l (40%) se nalazi u suznom menisku. Primijećeno je da se filter papir bitno brže vlaži na početku testiranja, dok se nakon 1-2 minute vlaženje usporava, očito kada se suzni menisk isprazni (160). Iz toga se može zaključiti da Schirmerov test mjeri ne samo bazalnu i refleksnu sekreciju (u nepoznatom omjeru), nego i kapacitet suznog meniska.

Možemo se stoga zapitati: *što zapravo mjerimo Schirmerovim testom?* Čak je i čuveni Sjoegren još 1950. godine rekao: „Schirmerov test suza nije egzaktna metoda, čak i ako se provodi striktno prema pravilima“ (124). Nakon njega istog su mišljenja bili i drugi autori: „Brojne studije pokazale su da je Schirmerov test nepouzdan i od male kliničke vrijednosti“ (161), „Često citiran no nepouzdan postupak“ (162), „Nije baš primjeren test za marginalno suho oko koje stvara probleme pri normalnom nošenju leća“ (154).

Iz svega gore navedenog stvarno je zanimljivo koliko je Schirmerov test i dalje popularan u oftalmologiji, često kao jedina dijagnostička metoda. Razlog vjerojatno leži u teškom prihvatanju novijih, adekvatnijih dijagnostičkih metoda.

Jednako kao i u slučaju TBUT-a, treba se jasno istaknuti da, unatoč njegovoj raširenoj primjeni, ne postoji jedan općeprihvaćeni način izvođenja Schirmerovog testa. Neki ga rade bez anestezije, neki sa anestezijom, neki sa otvorenim očima, neki sa zatvorenim, neki sa stimulacijom nosne sluznice... jasno je da je usporedivost rezultata ovog testa, kada se ne provodi na isti način, minimalna.

U zaključku, ipak, u obranu ovog testa treba naglasiti da Schirmerov test ima validnu primjenu u diferencijaciji između hiperevaporativnog i hiposekrecijskog oblika suhog oka- u prvom slučaju nalaz je gotovo uvijek uredan (čak se dobija ekstremno obilna sekrecija vodene komponente suza zbog iritacije- suze kapaju sa test trakice!), u drugom se dobijaju patološki niske vrijednosti. Dakle, on zasigurno ima i dalje svoje mjesto u dijagnostici funkcije suznog filma, ali samo kao jedan njen dio, i jedino ako se provodi na strogo standardizirani način.

1.5.3.2. Test grananja suza (tear fanning test)

Sastav suza utječe na način na koji se uzorak suza suši na probnom stakalcu. Test se bazira na brisu cerviksa iz ginekologije. Sa mikropipetom se uzme uzorak suza, razmaže sa na probno stakalce, te se osuši na sobnoj temperaturi. Pri pregledu mikroskopom vidi se grananje

osušenih proteina iz sluzi u obliku grančica. Zamijećeno je da se osušene suze iz suhog oka granaju manje no iz zdravog, što ima dijagnostički značaj (164).

Iako se radi o jednostavnom testu, on nije naišao na širu kliničku primjenu. Glavni je razlog vjerojatno u potrebi za dodatnom opremom, određenim iskustvom, te u činjenici da se test može primjenjivati tek kao dodatni u bateriji testova, nikako kao prvi test izbora. Pošto velika većina oftalmologa u dijagnostici suhog oka koristi jedan, najviše dva klinička testa, ovaj test nije našao svoje mjesto u općoj oftalmološkoj ambulanti.

1.5.3.3. Evaporimetrija

Dio suza gubi se evaporacijom. Tsubota i Yamada procijenili su da se evaporacijom gubi oko 7,9% suza u uvjetima normalne sekrecije (63). Murube i suradnici procjenjuju da se evaporacijom gubi oko 8-15% suza, no da je granicu između normalne i patološke evaporacije nemoguće postaviti. Oni nadalje naglašavaju kako ne postoji klinički upotrebljiv evaporimetar kojim bi se mjerila evaporacija suza (12). Craig i Tomlinson su prikazali povezanost između lipidnog sloja suza, evaporacije i stabilnosti suznog filma (57). Ustanovili su da u slučaju nepostojanja ili patološki tankog lipidnog sloja i nestabilnog suznog filma evaporacija suza raste četverostruko. Na slici 11. prikazan je evaporimetar po Tomlinsonu.

Glavna potencijalna korist ove dijagnostičke metode bila bi mogućnost diferencijacije između dva glavna oblika suhog oka: hiposekrecijskog i hiperevaporativnog, naravno, koristeći pritom i druge dijagnostičke testove.

Glavni problem u mjerenju isparavanja suza je kako kontrolirati sve parametre koji utječu na evaporaciju suza: relativnu vlagu okoline, temperaturu okoline, protok zraka iznad površine oka, evaporaciju sa kože vjeđa, površinu oka sa koje se mjeri evaporacija, što bi rezultiralo reproducibilnim rezultatima.

Drugi problem je neusklađenost načina interpretacije rezultata: evaporacija sa površine oka može se izraziti u gramima isparene tekućine sa jedinice površine u određenom vremenu ($\text{g} \times \text{s}/\text{cm}^2$), ili u relativnim veličinama- ϕ (%).

Vrlo je malo objavljenih radova koji se bave mjerenjem evaporacije suza. Rolando i Refojo 1983. godine objavili su pionirski rad u kojem opisuju mjerenje evaporacije suza (55). Koristili su modificirane plivačke naočale u kojima su relativnu vlagu standardizirali na 29,5%, a temperaturu na $23^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}$. kako bi otklonili utjecaj evaporacije sa kože vjeđa, vjeđe i periokularnu kožu namazali su vazelinskom kremom. Mjerili su evaporaciju tijekom jedne

minute, tijekom kojeg razdoblja ispitanik nije smio treptati. Uspoređujući 52 zdrava oka sa 52 oka kojima su dijagnosticirane različite abnormalnosti funkcije suznog filma, ustanovili su signifikantno veću evaporaciju sa očiju sa poremećajima suznog filma.



Slika 11. Evaporimetar (Tomlinson)

McCulley i suradnici su 2003. godine objavili rad u kojem opisuju svoje istraživanje utjecaja ispada funkcije Meibomovih žlijezda na evaporaciju suza (11). Za mjerenje evaporacije suza koristili su evaporimetar Oxdata (Portland, SAD), sa pumpom koja je upumpavala zrak u zatvorenu preokularnu komoricu (naočale), što je u komorici održavalo konstantnu relativnu vlažnost od 15%. Kada se navedena vlažnost postigla, pumpa je prestala upumpavati zrak, te je izmjerena vlažnost zraka u komorici. Razlika se smatrala utjecajem evaporacije. Kako bi se diferencirala evaporacija kože vjeđa i oka, mjerenje je izvršeno pri otvorenom i zatvorenom oku- razlika se smatrala evaporacijom sa površine oka. Zanimljivo je da autori nisu pronašli nikakvu korelaciju između ispada funkcije Meibomovih žlijezda i evaporacije.

Eiki Goto i suradnici su 2003. godine objavili istraživanje u kojemu su testirali svoj sistem za mjerenje evaporacije suza, komparirajući evaporaciju sa površine očiju zdravih ispitanika i pacijenata sa disfunkcijom Meibomovih žlijezda (165). U istraživanju su koristili uređaj koji se sastojao od zatvorene komore volumena 20 cm^3 , u koju se konstantno upuhivao zrak određene relativne vlažnosti i temperature. Zraku koji odvodom izlazi iz komore u

stvarnom se vremenu (4 mjerenja u sekundi) mjerila vlažnost. Razliku u vlažnosti interpretirali su utjecajem evaporacije sa površine oka i kože vjeđa. Kako bi diferencirali između evaporacije sa kože vjeđa i oka, vršili su mjerenje sa otvorenim i zatvorenim okom - razlika se smatrala evaporacijom suza sa površine oka. Zanimljiv element ovog istraživanja je mjerenje oscilacije evaporacije pri treptanju, što je bilo moguće zbog brzine odziva sonde. Zamijećena je veća oscilacija vrijednosti (flip heights) kod pacijenata sa disfunkcijom Meibomovih žlijezda no kod zdravih ispitanika. Rezultati istraživanja su, za razliku od onih od McCulleyeve grupe, pokazali da je evaporacija suza mjerena ovom metodom bila signifikantno izaženija kod bolesnika sa disfunkcijom Meibomovih žlijezda no kod zdravih ispitanika.

1.5.3.4. Mjerenje osmolarnosti suza

Normalna osmolarnost suznog filma je od 295 do 309 mOsm/l (166). *Uz nestabilnost suznog filma, taj je parametar jedini konstantno patološki u svim oblicima suhog oka* (93, 167, 168, 169). U laboratorijskim uvjetima predložena je granična vrijednost osmolarnosti suza od 312 mOsm/l (93). Senzitivnost je bila 94,7%, a specifičnost 93,7% (93).

Na slici 12. prikazan je osmometar proizvođača TearLab (San Diego, SAD) koji se danas najčešće koristi u mjerenju osmolarnosti suza (170).

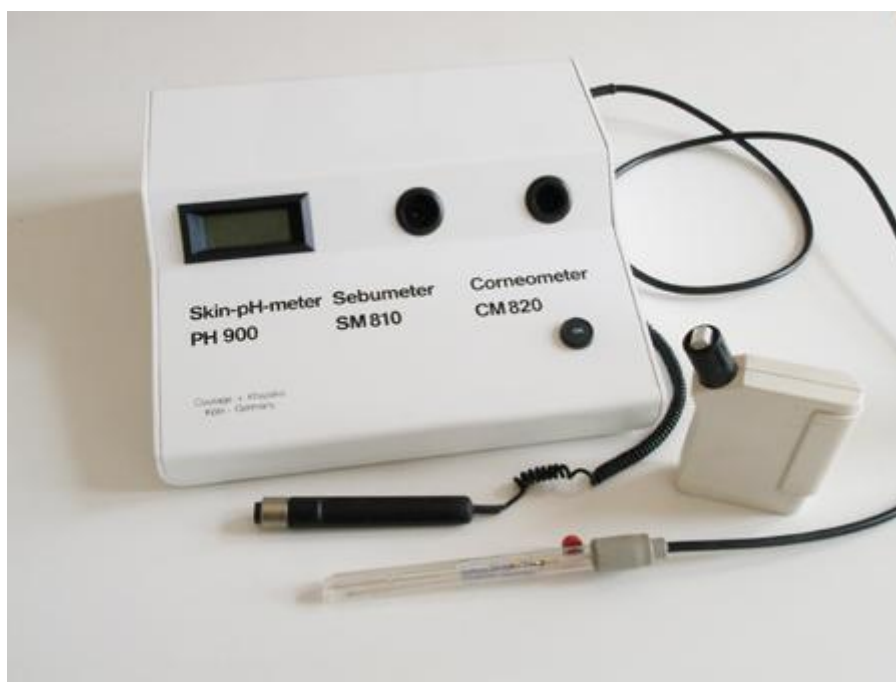


Slika 12. Osmometar (TearLab™)

Uređaj je jednostavan za upotrebu te je pretraga minimalno invazivna, no nije jeftin te zahtijeva korištenje jednokratnih sonda, što je razlog da se rijetko viđa u rutinskoj kliničkoj primjeni.

1.5.3.5. Meibometrija

Meibometrija je prvi put opisana od Chewa i suradnika 1993. godine, kao metoda indirektne procjene količine lipida na rubu vjeđe (171, 172). Metoda koristi plastičnu trakicu koja se pomoću držača za aplanacijski tonometar prisloni na srednju trećinu ruba donje vjeđe. Količina lipida mjeri se fotometrijski. Radovi su pokazali da je količina lipida niža kod žena nakon 20. godine života no kod muškaraca. Najviše vrijednosti meibuma izmjerene su nakon buđenja, nakon čega se ustaljuju. Na ovome principu radi komercijalno dostupan uređaj proizvođača Courage & Khazaka Electronic GmbH (Koeln, SR njemačka), izveden iz uređaja za mjerenje sebuma kože (Slika 13.). Yokoi i Komuro sa suradnicima utvrdili su da su izmjerene vrijednosti meibuma značajno niže kod osoba sa disfunkcijom Meibomovih žlijezda (Meibomian Gland Dysfunction-MGD) u usporedbi sa hiposekrecijskim oblikom disfunkcije suza (173, 174).



Slika 13. Sebumetar, osnova za Meibometar (Courage & Khazaka GmbH).

Trenutačna mana ove metode je što se dobijena vrijednost meibuma ekstrapolira prostorno i vremenski: vrijednost mjerenja na samo jednom dijelu ruba vjeđe i u samo jednom trenutku ne može se ekstrapolirati na cijele vjeđe oba oka tijekom cijelog dana ili godine.

1.5.4. Dijagnostičke metode u procjeni funkcije suznoga filma- zaključak

1.5.4.1. Izbor testova u kliničkoj praksi

Prije no što se osvrnemo na pitanje koje od navedenih testova oftalmolozi i optometričari najradije koriste u kliničkoj praksi pri dijagnostici disfunkcije suza, trebamo se podsjetiti na zapažanje Mathersa i suradnika iz 1996. godine (175):

„Zasad još ne postoji jedan test kojim se u cijelosti može procijeniti suzni film. Svaki test za sebe istražuje jedan dio cjelokupnog procesa, ali dovoljno ne objašnjava cijeli. Tek kada razmotrimo rezultate tih testova zajedno dobijamo cjelovitiji uvid u ovaj dinamički proces.“

Kako bi utvrdio koje testove praktičari (oftalmolozi i optometričari) koriste u dijagnostici disfunkcije suznog filma, Korb je načinio upitnik sa dva pitanja:

1. Ako možete koristiti samo jedan test u dijagnostici suznog filma i suhog oka, koji biste test izabrali?
2. Koje testove biste izabrali kao drugi, treći i četvrti izbor?

Upitnici u pismenom obliku poslani su 36 optometričara i 41 oftalmologu u SAD, Kanadi, Velikoj Britaniji, Švicarskoj, Italiji, Australiji i Japanu (176).

Rezultati su pokazali slijedeće:

Od svih ponuđenih testova, praktičari su se najčešće odlučili za anamnezu kao prvi izbor (28%). Drugi najčešći prvi izbor bio je TBUT (19%). Treći najčešći prvi izbor bilo je bojanje fluoresceinom (13%), četvrti najčešći prvi izbor bilo je bojanje bengalskim crvenilom (10%), dok je Schirmerov test kao prvi test izbora bio izabran od samo 9% ispitanika. Taj je test, s druge strane, od svih bio najčešće uključen u jedan od četiri (62% ispitanika).

Zanimljiva je bila razlika u izboru između oftalmologa i optometričara: Schirmerov test koristi 79% oftalmologa, a samo 44% optometričara (kao prvi izbor izabralo ga je 18% oftalmologa, a niti jedan optometričar). TBUT koristi 47% oftalmologa, i 53% optometričara.

Od ukupnog broja ispitanika, 49% koristi 4 testa, 16% 3, dok je 25% ispitanika izjavilo da koristi čak 5-10 testova u dijagnostici suhog oka. Niti jedan od ispitanika nije izjavio da koristi samo jedan ili dva testa.

Veliko istraživanje o načinu dijagnostike i terapije upale prednjeg segmenta oka (Red Eye Survey) provedeno je 2004. godine, u koje su bili uključeni liječnici obiteljske medicine i oftalmolozi iz Bjelorusije, Bugarske, Hrvatske, Češke Republike, Poljske, Rusije, Turske, Ujedinjenih Arapskih Emirata i Ukrajine (177). Istraživanje je provedeno na uzorku od 38448 pacijenata, od kojih je 4320 (11%) imalo dijagnosticiranu upalu prednjeg segmenta oka nespecificiranog uzroka. Od 65 oftalmologa uključenih u istraživanje, 29% ih je izjavilo da koristi Schirmerov test, a samo 5% TBUT. Samo 12% oftalmologa je izjavilo da Schirmerov test koristi rutinski, a TBUT samo njih 3%! Kod hrvatskih oftalmologa uključenih u istraživanje rezultati su nešto bolji: pri dijagnostici upalnih stanja prednjeg segmenta oka 20% ih je koristilo Schirmerov test, a samo 17% njih TBUT.

Kakav je odnos između anamnestičkih podataka i rezultata primijenjenih testova? Nichols i suradnici su našli da simptomi suhog oka (suhoća, osjećaj pijeska, crvenilo i umor očiju) nisu bili povezani sa opserviranim kliničkim znacima (stanje Meibomovih žlijezda, suzni menisk, TBUT test, bojanje fluoresceinom, Schirmerov test, bojanje bengalskim crvenilom), no istraživanje je bilo provedeno na relativno malom uzorku od 72 pacijenta (178).

Begley i suradnici su na uzorku od 122 pacijenta sa umjerenim ili izraženim smetnjama pripisanim suhom oku pronašli veću korelaciju između anamnestičkih podataka i procjene oftalmologa nego između njegove procjene i kliničkih znakova suhog oka (179). Također, nađena je mala korelacija rezultata primijenjenih kliničkih testova (između ostalih, i između TBUT testa i Schirmerovog testa). Zanimljivo je da su svi ispitanici sa simptomima suhog oka, bez obzira na njihov intenzitet, izjavljivali da im se svi praćeni simptomi tijekom dana pogoršavaju.

Kao zaključak, možemo istaknuti slijedeće:

1. Ne postoji samo jedna dijagnostička metoda koja pouzdano detektira disfunkciju suznoga filma.
2. Ne postoji dijagnostička metoda koja specifično detektira određenu *podvrstu* disfunkcije suznoga filma. Ne postoji jasan konsenzus niti o tome koji je test

adekvatan za koji oblik disfunkcije suznog filma, niti kako se u praksi testovi koji se koriste trebaju izvoditi.

3. Sve postojeće dijagnostičke metode podložne su utjecaju nepatoloških parametara kao što su ispitivačeva i/ili pacijentova subjektivnost, utjecaj okoline, instrumentarija i sl.
4. Potrebno je korištenje baterije testova u dijagnostici poremećaja suznog filma, no one su podložne međnutjecaju. Stoga je njihov slijed veoma važan, iako se međnutjecaj metoda ne može nikada u cijelosti ukloniti.
5. Povijest bolesti ostaje ključna u dijagnostici disfunkcije suznoga filma, no korelacija između anamnestičkih podataka, posebno numeričkih zbrojeva odgovora na pitanja u standardiziranim upitnicima, i rezultata testova primijenjenih pri dijagnostici suhog oka još uvijek je predmet kontroverzi.
6. Osim standardnih dijagnostičkih metoda kao što su TBUT i Schirmerov test, drugi se testovi veoma rijetko ili nikada ne koriste u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

1.5.4.2. Slijed pretraga

Ukoliko se oftalmolog kliničar odluči za bateriju testova, a što bi trebalo biti obavezno u pravilnoj dijagnostici suhog oka, postavlja se pitanje kojim redoslijedom testove provoditi, pošto je jasno da korištenjem invazivnih metoda jedna utječe na drugu. Tako npr. TBUT uvodi dodatnu supstancu u suzni film, što mijenja sve ostale parametre. Schirmerov test opet izaziva u većoj ili manjoj mjeri refleksnu lakrimaciju, što utječe, između ostalog, na stabilnost suznog filma.

Tako Korb predlaže slijedeći slijed (180):

1. Anamneza
2. Neinvazivne pretrage, koje ne utječu na stanje suznog filma:
 - a) pregled na biomikroskopu
 - b) NIBUT
 - c) Mjerenje debljine lipidnog sloja suza (LLT)
3. Invazivne pretrage, i to slijedećim redoslijedom:
 - a) TBUT
 - b) bojanje fluoresceinom
 - c) ekspresija Meibomovih žlijezda
 - d) Schirmerov test
 - e) bojanje bengalskim crvenilom

Zbog očigledne mogućnosti da testovi utječu jedni na druge, on predlaže da se između, npr. TBUT-a i Schirmerovog testa napravi pauza (nedefinirane duljine). Oftalmolog kliničar, na žalost, za svakoga pacijenta nema neograničeno vrijeme na raspolaganju, stoga su u praktičnoj primjeni baterije testova kompromisi neizbježni. Koji invazivni test utječe na koji drugi više nego obrnuto, i kako se međusobni utjecaj testova može smanjiti na prihvatljivu mjeru bez korištenja klinički neizvodljive duge (koliko duge?) pauze, zasad literatura ne objašnjava.

1.5.5. Metode procjene utjecaja suznoga filma na vidnu funkciju

Kako je u uvodu istaknuto, sve se više uviđa važnost suznog filma za vidnu funkciju. No, iako je u novoj definiciji disfunkcije suznoga filma po prvi put kao simptom spomenut i poremećaj vidne funkcije, u izvješću koje je tu novu definiciju objavilo istodobno nema i preporučene metode procjene utjecaja suznog filma na vidnu funkciju koja bi bila primijenjiva u svakodnevnoj kliničkoj praksi (3).

U slijedećem pregledu ukratko ćemo spomenuti koje su metode procjene utjecaja suznog filma na vidnu funkciju opisane u literaturi. Sve su veoma komplicirane i koriste složene matematičke algoritme, te zbog svoje složenosti nisu podesne za svakodnevnu kliničku praksu.

Zanimljivo je da u literaturi ne postoji opis niti pokušaja korištenja neke standardne oftalmološke opreme u procjeni utjecaja suznoga filma na vidnu funkciju, kao što su npr. Snellenove tablice, osnova svake oftalmološke ordinacije.

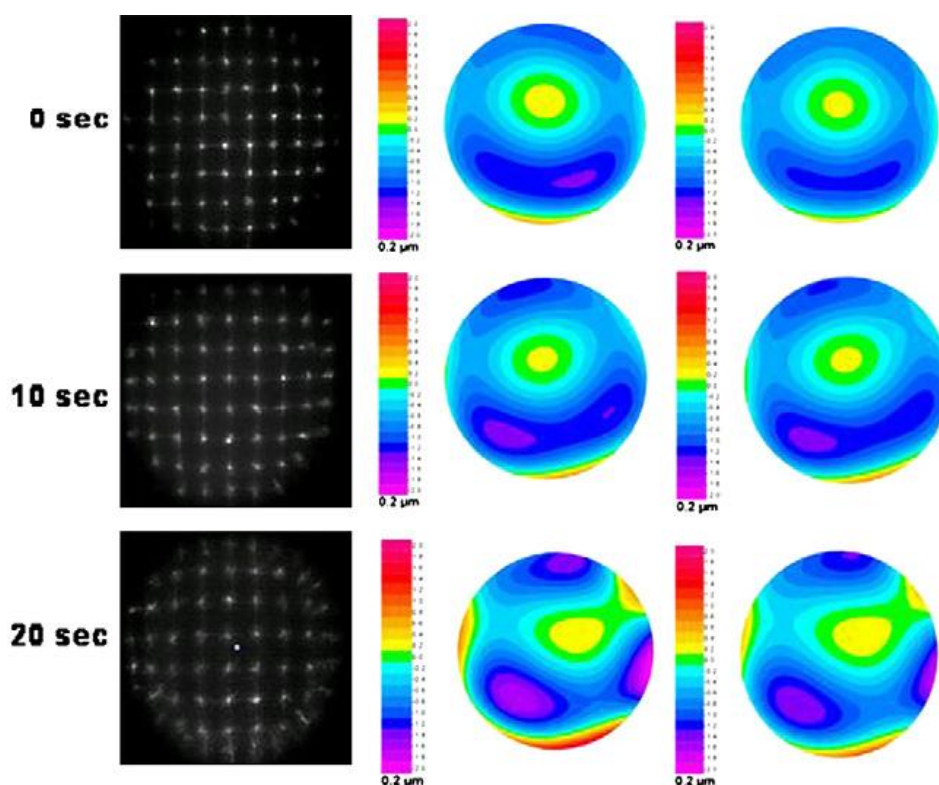
1.5.5.1. Valna aberometrija

Jedna od najčešće korištenih metoda koje se koriste u procjeni uloge suznog filma u optici oka je procjena valne aberometrije (*wavefront aberrometry estimation*). Ukupne valne aberacije mjerene Hartmann-shackovim aberometrom i rožnične aberacije mjerene topografom koriste se u ovakvom mjerenju (181). Počevši od promjena u optičkoj aberaciji zbog promjena u suznom filmu po treptaju, optička kvaliteta oka se mijenja. Na očima sa urednim suznim filmom nakon treptaja zamjetan je postupan porast optičkih aberacija (slika 14.), povezan sa sve nepravilnijim suznim filmom što izaziva sve izraženije smanjenje optičke

kvalitete oka (prosječno smanjenje 21% +/- 8%). Sve navedeno upućuje da je optička kvaliteta oka dinamički entitet na koji djeluje suzni film zajedno sa akomodacijom, dobi, rožnicom, očnom lećom, staklovinom i očnom pozadinom (182).

Važno je za kliničku praksu da navedena istraživanja pokazuju da povećanje aberacija po treptaju zbog promjena suznog filma može djelomice ograničiti rezultate kirurške korekcije aberacije. Videosnimka rožnice nepravilne površine 4 dana nakon fotorefraktivne keratektomije (PRK) pokazuje da nepravilnosti u površini suznog filma nisu izravnane prije slijedećeg treptaja (183).

Točan učinak ovisi o intervalu između treptaja u svakodnevnom životu, pošto on varira ovisno o vidnom zadatku (184).

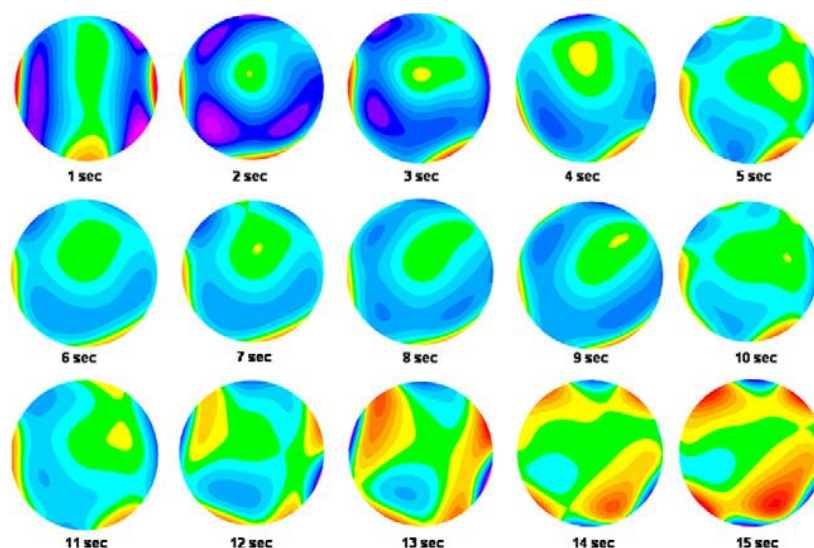


Slika 14. ukupna (srednji stupac) i rožnična (desni stupac) valna aberacija neposredno po treptaju te 20 i 30 sekundi po treptaju. Lijevo: mreža točki aberometrijske slike u različitom vremenu po treptaju. Vidljiv je porast u ukupnim i rožničnim aberacijama kako vrijeme odmiče od zadnjeg treptaja (iz Montes-Mico R. Role of the tear film in the optical quality of the human eye. J Cataract Refract Surg 2007; 33:1631–1635)

1.5.5.2. Videokeratioskopija (keratometrija velike brzine)

Obzirom na činjenicu da je promjena optičke kvalitete oka, ovisna o suznom filmu, dinamički entitet, razumljivo je da je za njenu procjenu potrebna metoda koja će tu promjenu moći snimiti u velikoj vremenskoj rezoluciji. Takva je metoda prikazana od Montez-Mica sa suradnicima i Nemetha sa suradnicima (185, 37). Slika 15. prikazuje promjenu izgleda valne aberacije rožnice ovisno o vremenu po treptaju. Tijekom prvih nekoliko sekundi vidi se smanjenje broja konturnih linija, što ukazuje na smanjenje aberacije. Otprilike 6 do 8 sekundi po treptaju valna devijacija je relativno ravna, no kako vrijeme odmiče, valne konture počinju biti sve nepravilnije, što upućuje na bitan porast aberacija.

Ako promatramo ukupni zbroj valnih aberacija višeg reda (3. do 6.), vidimo da se one neposredno po treptaju smanjuju, nakon čega slijedi zamjetan porast aberacija u prvih 15 sekundi po treptaju. Aberacije su najniže otprilike 6 sekundi po treptaju. Pri normalnim fotopičkim uvjetima u kojima je promjer zjenice manji a interval među treptajima kratak (prosječno oko 4 sekunde), promjene aberacije vjerojatno neće utjecati na vidnu funkciju. No, porast aberacija nakon 10 sekundi po treptaju pri širim zjenicama i rjeđem treptanju dovodi do zamjetne degradacije vidne funkcije.



Slika 15. Konture valne aberacije rožnice u različitom vremenu po treptaju. Promjer zjenice: 7 mm. Samo su aberacije višeg (3. do 6.) stupnja prikazane ((iz Montes-Mico R. Role of the tear film in the optical quality of the human eye. J Cataract Refract Surg 2007; 33:1631–1635)

1.5.5.3. Metoda dvostrukog mjerenja (double-pass method)

Metoda dvostrukog mjerenja (*double-pass method*) bazira se na snimanju točkastog izvora svjetla koji se projicira na mrežnicu (žutu pjegu) te se od nje reflektira te tako dva puta prolazi kroz optički sustav oka (177). Iz tako dobijenih slika izračunava se očna funkcija transfera modulacije (*ocular modulation transfer function-MTF*). MTF dobijen na ovakav način daje nam informaciju o stvarnim promjenama slike na žutoj pjegi nastalim zbog promjena suznog filma. Poznato je da male lokalizirane varijacije pravilnosti suznog filma, koje se ne mogu detektirati aberometrijom, mogu vremenom znatno utjecati na pojačani rasap svjetla (178, 186). Taj pojačani rasap vidljiv je pri zamućenju slika dobijenih Hartmann-Shackovim aberometrom. Rasap mogu izazvati i drugi optički mediji oka (rožnica, leća, mrežnica), no on se u tom slučaju neće mijenjati ovisno o treptaju.

1.5.5.4. Retroiluminacija

Tutt i suradnici koristili su analizu retroiluminacije kako bi procijenili raspodjelu suza na rožnici i taj nalaz povezali sa vidnom funkcijom (187). Na osnovu ovoga rada Himebaugh i suradnici razvili su kvantitativnu metodu koja analizira slike dobijene retroiluminacijom kako bi se procijenio utjecaj suznog filma na pojavu aberacija (188).

Retroiluminacija je poznata metoda u oftalmologiji kojom se najčešće pregledava prozirnost očne leće, a koristi refleksiju svjetla sa mrežnice. U tako reflektiranom svjetlu vidljive su moguće optičke nepravilnosti. Metoda razvijena od Tutta i Himebaugha analizira pravilnost distribucije svjetla dobijenog retroiluminacijom te je korelira sa eventualnim nepravilnostima u suznom filmu.

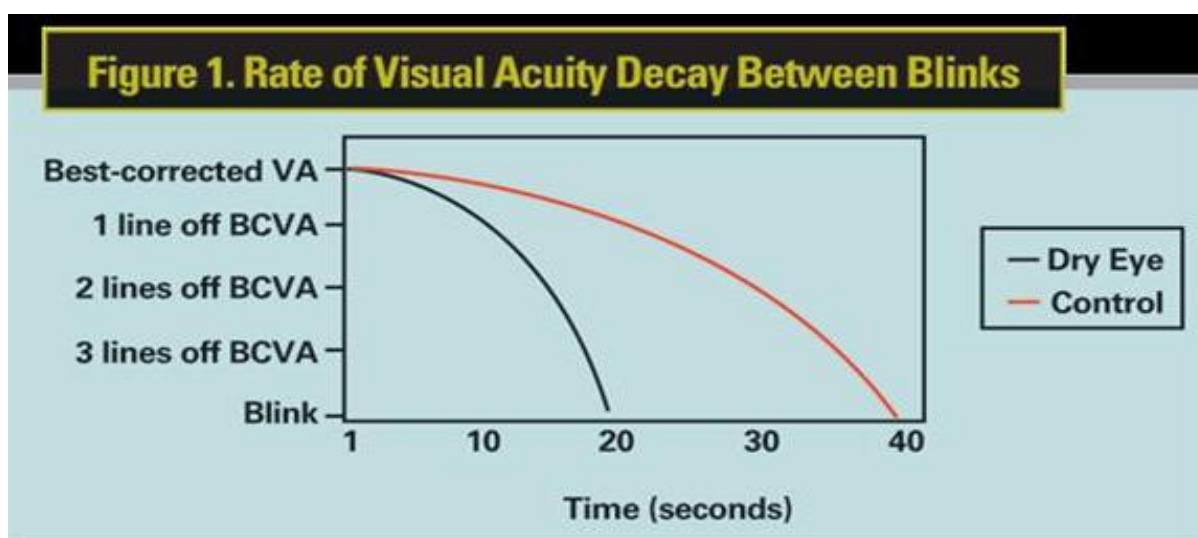
1.5.5.5. Interferometrija

Promatranje fenomena interferencije lipidnog sloja suza poznata je metoda procjene integriteta suznog filma (vidi poglavlje 1.5.2.1.3.). Izgled fenomena interferencije u korelaciji je sa debljinom lipidnog sloja. Yokoi i suradnici razvili su komercijalno dostupan interferometar te su predložili gradaciju nalaza (189). Gradacija nalaza omogućila je procjenu odnosa između debljine lipidnog sloja suza i stabilnosti suznoga filma, te je pokazala uski međuodnos između debljine lipidnog sloja suza i debljine i stabilnosti vodenog sloja. Stoga se očekuje da sve navedeno ima utjecaja i na optičku funkciju oka.

1.5.5.6. Mjerenje funkcionalne vidne oštine

Mjerenje funkcionalne vidne oštine (*Functional Visual Acuity Measurement- FVA*) mjeri vidnu oštrinu tijekom i nakon duljeg netreptanja. Koristi Landoltov C znak koji se prikazuje na razini najbolje korigirane vidne oštine (190).

Varijacija FVA je Metoda mjerenja smanjenja vidne oštine između treptaja (*Inter-blink Interval Visual Acuity Decay Test -IVAD*). Patentirana je od strane istraživačke ustanove Ora (Andover, Mass., USA), koristi posebnu opremu, te nije namijenjena svakodnevnoj kliničkoj upotrebi. Predstavljena u obliku postera, te je dosada korištena u samo jednoj objavljenosti studiji (191, 192). Kao i FVA, i ova metoda koristi računalnu paradigmu koja pacijentu pokazuje Landoltov C znak na nivou pacijentove najbolje korigirane vidne oštine. Pacijentima se naloži da na računalu označe smjer znaka. Kako se pacijentima vidna oštrina smanjuje kako vrijeme protiče po treptaju, paradigma povećava znak. U objavljenom radu autori su naveli da su osobe sa disfunkcijom suznog filma mogle održavati najbolje korigiranu vidnu oštrinu 8.75 ± 6.6 sekundi po treptaju prije no što je ona počela opadati, dok su je osobe sa urednom funkcijom suznog filma mogle održati značajno dulje: 19.46 ± 15.97 sekundi (slika 16.).



Slika 16. Smanjenje vidne oštine između treptaja mjereno IVAD metodom kod osoba sa urednom funkcijom suznog filma (lijeva krivulja) i kod onih sa suhim okom (desna krivulja). Objavljeno u obliku postera: Walker PM et al. IOVS 2007;48: ARVO E-Abstract 422.

Za ovu je metodu značajno da je patentirana, tj., da se bez dozvole ne smije koristiti, da koristi poseban računalni program, da pretraga dugo traje, te da je razvijena prije svega za kliničko ispitivanje kapi za oči a ne za svakodnevni klinički rad.

1.5.5.7. Metode procjene utjecaja suznoga filma na vidnu funkciju- zaključak

U zaključku ovoga pregleda metoda procjene utjecaja suznoga filma na vidnu funkciju možemo istaknuti slijedeće:

- 1. Ne postoji *klinički primijenjiva* metoda procjene utjecaja suznoga filma na vidnu funkciju, koja bi koristila standardnu oftalmološku opremu, te koja nije dugotrajna ili invazivna.**
2. Većina razvijenih metoda primijenjiva je samo u laboratorijskom istraživačkom radu, a i one koje su razvijene za kliničku primjenu nisu prihvaćene.
3. Metodologija i teorijska podloga opisanih metoda usko je specijalizirana i posve nerazumljiva prosječnom oftalmologu.
4. Sve opisane metode koriste posebnu skupu i specijaliziranu opremu, koja velikoj većini kliničara nije financijski dostupna.

2. Hipoteza

U ispitanika sa simptomima disfunkcije suznog filma period vremena po treptaju nakon kojeg dolazi do zamućenja slike kraći je nego u ispitanika bez simptoma disfunkcije suznog filma, te je taj period vremena moguće objektivno odrediti iskazom ispitanika i/ili mjerenjem vremena kronometrom od trenutka otvaranja oka pa do zamućenja slike ispitanika, tj. gubitka linije najbolje korigiranog vida korištenjem standardnih optotipa.

3. Ciljevi rada

Opći cilj:

Istražiti utjecaj suznog filma na vidnu oštrinu mjerenjem proteklog vremena po treptaju nakon kojeg dolazi do zamućenja vidne oštrine korištenjem standardnih optotipa u ispitanika sa simptomima disfunkcije suznog filma i ispitanika bez simptoma disfunkcije suznog filma.

Specifični ciljevi:

1. Odrediti *vrijeme* proteklo nakon treptaja kada dolazi do zamućenja vidne oštrine korištenjem standardnih optotipa u ispitanika sa simptomima disfunkcije suznog filma i ispitanika bez simptoma disfunkcije suznog filma.
2. Istražiti je li mjerenjem vremena koje protekne od treptaja do zamućenja linije najbolje korigiranog vida pri standardnoj provjeri vidne oštrine moguće ovaj parametar kvantificirati *korištenjem optotipa i subjektivnog iskaza pacijenta*.
3. Istražiti *ponovljivost i praktičnost* primjenjene metode za korištenje u svakodnevnoj kliničkoj praksi.
4. Istražiti postoji li *korelacija* između vremena zamućenja vidne oštrine po treptaju sa nekim od ostalih mjerenih parametara.

4. Materijali i metode (ispitanici-uzorak)

4.1. Materijal i ispitanici-uzorak

4.1.1. Materijal

Pri provedbi istraživanja koristila se standardna oprema oftalmološke ordinacije:

1. Snellenovi optotipi za provjeru vidne oštine.
2. procjepna svjetiljka za pregled prednjeg očnog segmenta, uz korištenje fluoresceinskih kapi za bojanje suznoga filma i defekata površine oka.

Za provjeru ispitanikova iskaza proteklog vremena od otvaranja oka do gubitka linije najbolje korigiranog vida korištenjem standardnih optotipa ispitivač je koristio kronometar.

Iz gore navedenog vidljivo je da pri provedbi ovog istraživanja nije bila korištena nikakva dodatna oprema koja ne stoji na raspolaganju svakoj oftalmološkoj ordinaciji.

4.1.2 Ispitanici

U istraživanje je bilo uključeno 200 ispitanika: 100 sa simptomima disfunkcije suznog filma i 100 bez njih (kontrolna skupina).

Uzorak ispitanika bio je prigodni: svi punoljetni pacijenti koji su došli na standardni oftalmološki pregled a koji su zadovoljili kriterije uvrštavanja u skupinu ispitanika sa smetnjama povezanim sa disfunkcijom suznog filma ili u kontrolnu skupinu bez takvih smetnji, te su po upoznavanju s načinom provedbe i ciljem istraživanja, potpisivanjem informiranog pristanka dali svoju pisanu suglasnost za sudjelovanje u istraživanju.

Pacijenti kod kojih bi sudjelovanje u istraživanju moglo dati neobjektivne rezultate zbog oftalmoloških (očna trauma, akutne upale oka, loš vid) ili neoftalmoloških razloga (loša suradnja) nisu bili uključeni u istraživanje.

4.1.3 Etička načela

Metoda mjerenja zamućenja vida poslije treptaja posve je bezbolna i bezopasna. Pritom se u oko ne kapaju nikakve kapi niti se oko uopće dotiče tijekom pretrage. Sve ostale pretrage koje su se koristile u istraživanju standardne su oftalmološke pretrage i dokazano posve neškodljive po ispitanike, te osim moguće diskretne nelagode nisu opasne po zdravlje.

Bez obzira na to, svaki ispitanik je prije sprovedbe ispitivanja bio detaljno upoznat sa svrhom i sadržajem samog ispitivanja, te je bio zamoljen da da svoju pismenu suglasnost za provedbu ispitivanja (za svakog ispitanika postoji potpisana izjava o suglasnosti za sudjelovanje u istraživanju).

4.2. Metode

4.2.1 Mjesto i vrijeme istraživanja

Svi pregledi i sva mjerenja provedeni su od strane ispitivača (Igor Petriček), u Kabinetu za elektrodijagnostiku i ehografiju oka, Klinika za očne bolesti KBC Zagreb.

Ispitivanja su provedena u razdoblju od 23. veljače pa do 3. lipnja 2011. godine.

4.2.2. Slijed pregleda

Svakome ispitaniku koji je zadovoljio kriterije uvrštavanja u istraživanje i potpisao informirani pristanak prvo se postavila baterija pitanja u cilju utvrđivanja simptomatologije disfunkcije suznog filma. Kao osnova upitnika koristio se standardizirani Scheinov upitnik, modificiran dodatnim pitanjima relevantnim za ovo istraživanje (3).

Potom se svakom ispitaniku odredila najbolja korigirana vidna oština (*best corrected visual acuity- BCVA*).

Po ispitivanju vidne oštine pristupilo se mjerenju perioda vremena u kojem dolazi do zamućenja linije najbolje korigirane vidne oštine od otvaranja oka (*Post-Blink Blur Time- PBBT*).

Po mjerenju PBBT slijedio je pregled na biomikroskopu, a uključivao je:

1. procjenu hiperemije spojnice
2. LIPCOF (Lid-Parallel Conjunctival Folds)
3. TBUT (Tear Film Break-up Time)
4. bojanje rožnice fluoresceinom
5. ekspresiju Meibomovih žlijezda

Slijed pregleda-sažetak:

1. anamneza (upitnik)
2. određivanje najbolje korigirane vidne oštine (*best corrected visual acuity- BCVA*)

3. mjerenje perioda vremena u kojem dolazi do zamućenja linije najbolje korigirane vidne oštine od otvaranja oka (*Post-Blink Blur Time- PBBT*)
4. pregled na biomikroskopu:
 - a. procjena hiperemije spojnice
 - b. LIPCOF (Lid-Parallel Conjunctival Folds)
 - c. TBUT (Tear Film Break-up Time)
 - d. bojanje rožnice fluoresceinom
 - e. ekspresija Meibomovih žlijezda

4.2.3. Opis pregleda

4.2.3.1. Subjektivne smetnje (anamneza)

U cilju utvrđivanja subjektivnih simptoma povezanih sa funkcijom suznog filma koristio se Scheinov upitnik (3). Odgovori su ocjenjivani od 0 (nikada) do 4 (stalno).

1. da li ikada imate osjećaj suhoće u očima?
2. da li ikada imate osjećaj pijeska u očima?
3. da li imate osjećaj pečenja u očima?
4. jesu li Vam oči ikada crvene?
5. imate li krustice na trepavicama?
6. je li Vam teško otvoriti oči ujutro?

Obzirom da Scheinov upitnik ne ispituje detaljnije utjecaj funkcije suza na vidnu funkciju, pacijentu su postavljena dodatna pitanja:

1. pojavljuju li se tegobe/ smetnje obostrano?
2. imate li više smetnji zimi?
3. imate li više smetnji ujutro (1), navečer (2), ili cijelog dana jednako (3)?
4. pojačavaju li vam se smetnje kada puše vjetar?
5. traju li Vaše smetnje dulje od 3 mjeseca?
6. imate li smetnje vezane uz rad za računalom?
7. imate li smetnje vezane uz gledanje televizije?

8. imate li smetnje vezane uz vožnju automobila?
9. nakon duljeg rada za računalom, gledanja TV, vožnje autom ili boravka u klimatiziranom prostoru, primjećujete li promjenu u oštadini vida?
10. imate li suhu ili masniju kožu lica (-5 suhu; +5: masnu)

Odgovori na dodatna pitanja ocjenjeni su kao i za pitanja u Scheinovom upitniku, osim za pitanja 1, 2 i 5, na koja se odgovaralo sa DA ili NE, za pitanje 3 na koje se odgovaralo sa 1, 2 ili 3, te za pitanje 10 na koje se odgovaralo -5 suha koža do +5: masna koža.

Kriteriji za uvrštavanje ispitanika u skupinu ispitanika sa simptomima disfunkcije suznog filma:

1. **prisutnost simptoma** disfunkcije suznog filma: vrijednost *bilo kojeg odgovora* na pitanja veća od 0 za Scheinov upitnik i/ili na dodatna pitanja koja su se ocjenjivala kao i Scheinov upitnik. Ostala pitanja nisu bila kriterij za uvrštavanje u studiju, već im je cilj bolje opisivanje pacijentova stanja. Nepouzdanost upitnika u detekciji, a posebno u stupnjevanju težine stanja odavno je poznata. Stoga i odluka da se ne postavlja neka viša granica zbroja bodova odgovora jer je ona nepouzdana- u skupinu sa smetnjama uvrštene su posobe *sa smetnjama*, u kontrolnu one *bez smetnji*, neovisno o njihovoj vrsti i intenzitetu. Daljnje stupnjevanje provedeno je tijekom obrade odgovora.
2. odsutnost akutnih očnih bolesti.
3. odsutnost kroničnih očnih bolesti ili ožiljnih promjena površine oka koje utječu na funkciju suznoga filma.
4. vidna oština na oba oka dovoljno dobra da ispitanik može surađivati.
5. adekvatna suradnja ispitanika.

Kriteriji za uvrštavanje ispitanika u kontrolnu skupinu ispitanika bez simptoma disfunkcije suznog filma:

1. **odsutnost simptoma** disfunkcije suznog filma: vrijednost zbroja odgovora na pitanja iz Scheinovog upitnika i/ili na dodatna pitanja koja su se ocjenjivala kao i Scheinov upitnik je 0.
2. odsutnost akutnih očnih bolesti.
3. odsutnost kroničnih očnih bolesti ili ožiljnih promjena površine oka koje utječu na funkciju suznoga filma.

4. vidna oštrina na oba oka dovoljno dobra da ispitanik može surađivati.
5. adekvatna suradnja ispitanika.

Kriteriji za neuvršćavanje ispitanika u istraživanje bili su:

1. akutne očne bolesti.
2. kronične očne bolesti i ožiljne promjene površine oka koje utječu na funkciju suznoga filma.
3. veoma loša vidna oštrina na jednom ili oba oka.
4. ukoliko je suradnja ispitanika bila neadekvatna tijekom pregleda, pacijent se nije uključio u istraživanje.

4.2.3.2. Određivanje najbolje korigirane vidne oštrine (*best corrected visual acuity- BCVA*)

Određivanje najbolje korigirane vidne oštrine (*best corrected visual acuity- BCVA*) vršilo se na standardni način, korištenjem Snellenove tablice postavljene na 6 metara. Provjera vidne oštrine i eventualna potrebna korekcija određivala se monokularno.

4.2.3.3. Određivanje perioda vremena u kojem dolazi do zamućenja linije najbolje korigirane vidne oštrine od otvaranja oka (*Post-Blink Blur Time- PBBT*)

Određivanje perioda vremena u kojem dolazi do zamućenja linije najbolje korigirane vidne oštrine od otvaranja oka (*Post-Blink Blur Time- PBBT*) vršilo se na slijedeći način:

Sa najbolje korigiranom vidnom oštrinom ispitanika se uputilo da se:

1. usredotoči na pokazani broj u redu najbolje korigirane vidne oštrine,
2. da koliko puta trepne,
3. da otvori oči, kaže „sad“, da od tog trenutka više ne trepće i da u sebi broji koliko će sekundi proći do zamagljenja pokazanog broja.
4. kada mu se broj zamuti ispitanik odmah treba reći koliko je sekundi prošlo.
5. postupak se ponovio tri puta za svako oko,
6. a ispitivač je pouzdanost mjerenja ispitanika provjeravao vizualnom provjerom je li ispitanik trepnuo, te je ispitanikov iskaz proteklog vremena mjerio

kronometrom, od trenutka kada je ispitanik rekao „sad“ pa do trenutka kada je on rekao koliko je sekundi prošlo.

4.2.3.4. Objektivni nalaz (pregled na biomikroskopu)

Pregled na biomikroskopu sastojao se od slijedećih elemenata:

1. procjena hiperemije spojnice
2. LIPCOF (Lid-Parallel Conjunctival Folds)
3. TBUT (Tear Film Break-up Time)
4. bojanje rožnice fluoresceinom
5. ekspresija Meibomovih žlijezda

4.2.3.4.1. Procjena hiperemije spojnice

Pri procjeni hiperemije spojnice korištena je CCLRU skala (121). Nalaz je ocijenjivan od 0 (bez hiperemije) do 4 (izrazita hiperemija).

4.2.3.4.2. LIPCOF (Lid-Parallel Conjunctival Folds)

Procjena nalaza LIPCOF-a bazirala se na radovima Prof. Hoeha (115). Nalaz se ocjenjivao od 0 (bez nabora) pa do 3 (više nabora spojnice iznad razine normalnog suznog meniska).

4.2.3.4.3. TBUT (Tear Film Break-up Time)

U ovome istraživanju korišten je slijedeći postupak provedbe TBUT testa, modificirani opis Lowthera (153):

1. Ukapati 1%-tnu standardnu dijagnostičku otopinu fluoresceina- neka samo jedna kap slobodno padne iz bočice u donji forniks svakog oka.
2. Obrisati ev. suvišak tekućine sa oba zatvorena oka.
3. Reći pacijentu da učini nekoliko (najmanje 3-5) punih treptaja.
4. Reći pacijentu sa drži oči otvorene prilikom testiranja koliko je god više moguće onako kako ih drži i inače (ne neprirodno jako otvorene, niti jedva otvorene).
5. Pri pregledu na biomikroskopu, uključiti standardno kobalt plavo svjetlo, reći pacijentu da još jednom trepne, da otvori oči kako ih i inače drži otvorenima, te da

više ne trepće. Početi brojati sekunde od trenutka kada pacijent otvori oči, pa do trenutka kada se pojave tamne mrlje u fluoresceinom obojanom suznom filmu. Zaustaviti brojanje: broj sekundi od otvaranja oka je TBUT. Relevantni nalaz tipično je pojava multiplih i difuzno razbacanih tamnih pukotina u suznom filmu.

6. Ponoviti mjerenje barem tri puta za svako oko. Ukoliko se vrijednosti razlikuju (svako slijedeće mjerenje daje kraću ili dulju vrijednost TBUT-a), nastaviti ponavljati testiranje dok se ne dobiju tri iste ili slične vrijednosti.
7. Ukoliko se vrijednosti TBUT-a i dalje značajno razlikuju između više ponovljenih mjerenja, nalaz ne interpretirati kao TBUT, već ga opisati kao „TBUT nepouzdan“.
8. U slučaju značajne asimetrije nalaza TBUT-a između očiju, ev. patološke vrijednosti ne opisivati kao nestabilni suzni film. Takav nalaz najvjerojatnije je posljedica nekog unilateralnog sekundarnog uzroka (npr. bakterijska ili virusna infekcija).

4.2.3.4.4. Bojanje rožnice fluoresceinom

U ocjeni bojanja rožnice fluoresceinom koristila i NEI/Industry skala bojanja površine oka fluoresceinom (133). Rožnica je podijeljena u 5 zona i spojnice u 3, te su u svakoj ocjenjivalo bojanje od 0 do 3 do maksimalno 15 bodova.

4.2.3.4.5. Ekspresija Meibomovih žlijezda

Korišten je Korbov opis provedbe ekspresije Meibomovih žlijezda (93). Nalaz je ocjenjivan na slijedeći način:

Količina sekreta:

- 3: većina kanalića na pritisak secernira bistar sekret
- 2: secernira oko polovice izvodnih kanalića, sekret oskudniji
- 1: secernira malo kanalića, sekret jedva vidljiv
- 0: ekspresijom se ne dobija vidljiva sekrecija Meibomovih žlijezda

Izgled sekreta

- A: sekret bistar
- B: detritus u sekretu (staza)
- C: sekret zamućen, pjenušav (upala)

4.2.4. Statističke metode

Kvantitativni podaci prikazani su tablicama frekvencija, tablicama kontingencije i deskriptivnim mjerama. U statističkoj analizi primijenjeni su odgovarajući parametrijski (T-test) i neparametrijski testovi (Mann-Whitney), a za analizu razlika među zavisnim uzorcima odgovarajući test za zavisne uzorke, ovisno o zadovoljenju uvjeta empirijske raspodjele podataka. U analizi tablica kontingencije koristio se hi-kvadrat test. Za analizu povezanosti korišten je Spearmanov koeficijent korelacije. Rezultati su bili interpretirani na 1% i na 5%-tnoj razini značajnosti. U obradi podataka koristio se statistički program Statistica, ver. 7.1.

5. Rezultati

5.1. Dob ispitanika

Ispitivanjem je obuhvaćeno 200 ispitanika u dobi od 18 do 75 godina, od toga 100 u skupini ispitanika sa simptomima disfunkcije suznog filma i 100 u kontrolnoj skupini bez takvih simptoma (tablica 1.).

Tablica 1. deskriptivna statistika za varijablu dobi po skupinama

	skupina	M	SD
dob	1	51,27	15,19
	2	41,41	16,05
	Total	46,34	16,35

5.2. Spol ispitanika

Tablica 2. Raspodjela ispitanika prema spolu po skupinama

Spol	Skupina 1		Skupina 2	
	N	%	N	%
1	10	10,0%	35	35,0%
2	90	90,0%	65	65,0%
Total	100	100,0%	100	100,0%

Iz tablice 2. vidljivo je da je u obje skupine bilo zamjetno više ženskih ispitanika nego muških, što je posebno naglašeno za skupinu sa simptomima disfunkcije suznog filma, gdje je čak 90% ispitanika bilo žena.

5.3. Simptomi disfunkcije suznog filma

U skupini ispitanika sa simptomima disfunkcije suznog filma prosječna vrijednost zbroja vrijednosti odgovora na pitanja iz Scheinovog upitnika i dodatnih pitanja koja su se uključivala u zbroj (vidi poglavlje 4.2.3.1) bila je 7,24 (Tablica 3.). Pošto je kriterij uključivanja ispitanika u skupinu sa simptomima disfunkcije suznog filma bila vrijednost

zbroja navedenih odgovora veća od 0, tada je kriterij uključivanja u kontrolnu skupinu bila odsutnost bilo kakvih simptoma disfunkcije suza (zbroj 0).

Tablica 3. Deskriptivna statistika za ukupni broj simptoma iz Scheinovog upitnika i dodatnih pitanja.

Skupina 1	M	SD	Medijan	Percentile 25	Percentile 75
Ukupni zbroj simptoma	7,24	4,43	7	4	11

5.3.1. Simptomi disfunkcije suza i dob

Utvrđena je statistički značajna pozitivna povezanost između ukupnog broja simptoma suhog oka i dobi ($r = 0,293$; $p < 0,01$) što ukazuje da se s povećanjem dobi povećava i broj simptoma suhog oka, no obzirom da je dobijena korelacija niska, možemo je interpretirati samo u smislu tendencije.

5.3.2. Simptomi disfunkcije suza i spol

Muškarci navode manje simptoma u odnosu na žene, no utvrđena razlika se nije pokazala statistički značajnom ($p > 0,05$). Temeljem deskriptivne statistike prikazane u tablici 4. vidljivo je da postoji razlika i da žene navode više simptoma nego muškarci. Zbog velikog nesrazmjera u veličini uzoraka rezultate statističkog testiranja značajnosti razlike ne možemo smatrati pouzdanima. Povećanje uzorka muškaraca pokazalo bi da li bi opažena tendencija razlike bila statistički značajna.

Tablica 4. Ukupni broj simptoma po Scheinu i razlike prema spolu

Spol	N	Ukupni zbroj simptoma					Mann-Whitney U	z	p
		M	SD	Percentile		Percentile			
				25	Medijan	75			
1	10	5,10	3,75	2	4	9	313,500	-1,574	0,115
2	90	7,48	4,45	4	7	11			

5.4. Period vremena u kojem dolazi do zamućenja linije najbolje korigirane vidne oštine od otvaranja oka (*Post-Blink Blur Time- PBBT*)

Provedena su tri mjerenja za desno i tri mjerenja za lijevo oko od strane ispitanika i od strane ispitivača. Deskriptivna statistika za pojedina mjerenja prikazana je u tablicama 5. i 10. Vrijednosti PBBT ispitanika kretale su se u rasponu od 2 do najviše 70 sekundi, a vrijednosti procjene PBBT ispitivača u rasponu od 2 do 50 sekundi.

5.4.1. Odnos vrijednosti PBBT mjerenih od strane ispitanika i ispitivača te njihova ponovljivost

Tablica 5. Deskriptivna statistika za PBBT mjeren od ispitanika po pojedinačnim mjerenjima za oba oka na dvije skupine

	skupina	M	SD	Medijan	Percentile 25	Percentile 75
1. PBBT ispitanik d.oko (sec)	1	7,58	5,67	6	5	9
	2	10,75	8,53	9	6	14
	ukupno	9,17	7,40	7	5	10
2. PBBT ispitanik d.oko (sec)	1	7,55	5,61	6	5	9
	2	10,34	7,85	8	5	13
	Total	8,95	6,95	7	5	10
3. PBBT ispitanik d.oko (sec)	1	7,23	5,19	6	5	8
	2	10,39	8,56	8	6	12
	ukupno	8,81	7,23	7	5	10
1. PBBT ispitanik l.oko (sec)	1	7,13	5,30	6	4	9
	2	11,21	8,94	8	6	14
	ukupno	9,17	7,61	7	5	11
2. PBBT ispitanik l.oko (sec)	1	6,43	3,99	5	4	8
	2	10,53	8,26	8	6	13
	ukupno	8,48	6,79	7	4	10
3. PBBT ispitanik l.oko (sec)	1	6,68	4,47	6	4	8
	2	10,24	7,87	8	5	13
	ukupno	8,46	6,63	6	5	10

Tablica 6. deskriptivna statistika za tri mjerenja PBBT od strane ispitanika za desno oko

Desno oko								
PBBT mjerenje	N	M	SD	Minimum	Maksimum	25	50 (medijan)	75
1. PBBT ispitanik d.oko	200	9,17	7,397	2	70	5,00	7,00	10,00
2. PBBT ispitanik d.oko	200	8,95	6,945	2	56	5,00	7,00	10,00
3. PBBT ispitanik d.oko	200	8,81	7,234	2	60	5,00	7,00	10,00

Tablica 7. Friedmanov test i značajnost razlike u PBBT vrijednostima mjerenja ispitanika za desno oko

N	200
χ^2	2,399
df	2
p	0,301

Iz rezultata opisanih u tablicama 6. i 7. vidljivo je da između ispitanikova tri mjerenja PBBT za desno oko nema statistički značajne razlike.

Tablica 8. deskriptivna statistika za tri mjerenja PBBT od strane ispitanika za lijevo oko

Lijevo oko								
PBBT mjerenje	N	M	SD	Minimum	Maksimum	25	50 (medijan)	75
1. PBBT ispitanik l.oko	200	9,17	7,607	2	60	5,00	7,00	10,75
2. PBBT ispitanik l.oko	200	8,48	6,786	1	58	4,00	7,00	10,00
3. PBBT ispitanik l.oko	200	8,46	6,629	1	50	5,00	6,00	10,00

Tablica 9. Friedmanov test i značajnost razlike u PBBT vrijednostima mjerenja ispitanika za lijevo oko

N	200
Chi-Square	15,609
df	2
Asymp. Sig.	0,000

Iz tablica 8. i 9. vidljivo je da je nađena statistički značajna razlika između pacijenatova tri mjerenja za lijevo oko. Friedmanovim testom za zavisne uzorke testirana je razlika između pacijenatovih mjerenja za oba oka. Između mjerenja PBBT na desnom oku ne postoji značajna razlika ($p=0,301$), međutim postoji značajna razlika između pacijenatovih mjerenja na lijevom oku ($p<0,01$).

Rezultat za lijevo oko može biti posljedica prirode distribucije rezultata koja sadrži ekstremne vrijednosti što se odražava na rezultat statističkog testa. Značajna i visoka korelacija sva tri mjerenja na oba oka ukazuje na veliko slaganje kroz tri mjerenja.

Tablica 10. Deskriptivna statistika za PBBT mjeren od ispitivača po pojedinačnim mjerenjima za oba oka na dvije skupine

	skupina	M	SD	Medijan	Percentile 25	Percentile 75
1. PBBT ispitivač d.oko (sec)	1	6,76	3,78	6	4	8
	2	9,61	6,06	8	6	11
	ukupno	8,19	5,23	7	5	10
2. PBBT ispitivač d.oko (sec)	1	6,71	3,98	6	4	8
	2	8,75	5,67	8	5	11
	ukupno	7,73	4,99	7	5	9
3. PBBT ispitivač d.oko (sec)	1	6,30	3,42	6	4	8
	2	8,60	5,64	7	5	11
	ukupno	7,45	4,79	6	5	9
1. PBBT ispitivač l.oko (sec)	1	6,16	3,81	5	4	8
	2	9,29	6,48	8	5	11
	ukupno	7,73	5,53	6	4	9
2. PBBT ispitivač l.oko (sec)	1	5,71	3,11	5	4	7
	2	8,48	5,07	7	5	11
	ukupno	7,10	4,42	6	4	9
3. PBBT ispitivač l.oko (sec)	1	5,81	3,11	5	4	7
	2	8,43	5,35	7	5	11
	ukupno	7,12	4,56	6	4	9

Tablice 11. i 12. pokazuju odnos procjena PBBT ispitanika i mjerenja ispitivača u tri mjerenja za desno i lijevo oko. U tri odvojena mjerenja PBBT na desnom i lijevom oku procjene ispitanika i ispitivača su u visokoj pozitivnoj korelaciji, statistički značajnoj na razini od $p<0,01$.

Tablica 11. Odnos procjena PBBT ispitanika i mjerenja ispitivača u tri mjerenja za desno oko (N=200)

mjerenje	Spearman's rho	1. PBBT ispitanik d.oko (sec)	2. PBBT ispitanik d.oko (sec)	3. PBBT ispitanik d.oko (sec)	1. PBBT ispitivač d.oko (sec)	2. PBBT ispitivač d.oko (sec)	3. PBBT ispitivač d.oko (sec)
1. PBBT ispitivač d.oko (sec)	Koeficijent korelacije	,857**	,710**	,673**	1,000	,760**	,711**
	p	,000	,000	,000	.	,000	,000
2. PBBT ispitivač d.oko (sec)	Koeficijent korelacije	,689**	,879**	,708**	,760**	1,000	,798**
	p	,000	,000	,000	,000	.	,000
3. PBBT ispitivač d.oko (sec)	Koeficijent korelacije	,634**	,732**	,874**	,711**	,798**	1,000
	p	,000	,000	,000	,000	,000	.
1. PBBT ispitanik d.oko (sec)	Koeficijent korelacije	1,000	,807**	,754**	,857**	,689**	,634**
	p	.	,000	,000	,000	,000	,000
2. PBBT ispitanik d.oko (sec)	Koeficijent korelacije	,807**	1,000	,822**	,710**	,879**	,732**
	p	,000	.	,000	,000	,000	,000
3. PBBT ispitanik d.oko (sec)	Koeficijent korelacije	,754**	,822**	1,000	,673**	,708**	,874**
	p	,000	,000	.	,000	,000	,000

**Tablica 12. Odnos procjena PBBT ispitanika i mjerenja ispitivača u tri mjerenja za
lijevo oko (N=200)**

mjerenje	Spearman's rho	1. PBBT ispitanik l.oko (sec)	2. PBBT ispitanik l.oko (sec)	3. PBBT ispitanik l.oko (sec)	1. PBBT ispitivač l.oko (sec)	2. PBBT ispitivač l.oko (sec)	3. PBBT ispitivač l.oko (sec)
1. PBBT ispitivač l.oko (sec)	Koeficijent korelacije	,880**	,783**	,767**	1,000	,828**	,797**
	p	,000	,000	,000	.	,000	,000
2. PBBT ispitivač l.oko (sec)	Koeficijent korelacije	,759**	,891**	,764**	,828**	1,000	,828**
	p	,000	,000	,000	,000	.	,000
3. PBBT ispitivač l.oko (sec)	Koeficijent korelacije	,703**	,751**	,859**	,797**	,828**	1,000
	p	,000	,000	,000	,000	,000	.
1. PBBT ispitanik l.oko (sec)	Koeficijent korelacije	1,000	,864**	,839**	,880**	,759**	,703**
	p	.	,000	,000	,000	,000	,000
2. PBBT ispitanik l.oko (sec)	Koeficijent korelacije	,864**	1,000	,864**	,783**	,891**	,751**
	p	,000	.	,000	,000	,000	,000
3. PBBT ispitanik l.oko (sec)	Koeficijent korelacije	,839**	,864**	1,000	,767**	,764**	,859**
	p	,000	,000	.	,000	,000	,000

Obzirom da se pokazalo da su procjene i ispitanika i ispitivača kroz tri uzastopna mjerenja u visokoj korelaciji, izračunate su prosječne vrijednosti iz navedenih mjerenja i kao izvedena varijabla se koristile u daljnjim analizama.

Ukupni rezultati povezanosti PBBT ispitanika i ispitivača prikazani su u tablici 13.

Tablica 13. Povezanost prosječnih procjena ispitanika i ispitivača za PBBT

	Spearman's rho	PBBT_ D_dr	PBBT_ L_dr	PBBT_d _pac	PBBT_ L_pac
PBBT_D _ispitanik	Koeficijent korelacije	,882^{**}	,655 ^{**}	1,000	,750 ^{**}
	p	,000	,000	.	,000
PBBT_L _ispitanik	Koeficijent korelacije	,668 ^{**}	,887^{**}	,750 ^{**}	1,000
	p	,000	,000	,000	.
PBBT_D _ispitivač	Koeficijent korelacije	1,000	,740 ^{**}	,882 ^{**}	,668 ^{**}
	p	.	,000	,000	,000
PBBT_L _ispitivač	Koeficijent korelacije	,740 ^{**}	1,000	,655 ^{**}	,887 ^{**}
	p	,000	.	,000	,000

* p<0,05

** p<0,01

Iz tablice 13. je vidljivo da postoji visoka pozitivna statistički značajna povezanost između procjena ispitanika i ispitivača prilikom mjerenja i na desnom ($r = 0,882$) i na lijevom oku ($r = 0,887$).

5.4.2. Odnos vrijednosti PBBT u skupini sa simptomima disfunkcije suza i u onoj bez simptoma

Tablica 14. prikazuje deskriptivnu statistiku prosječnih vrijednosti PBBT po skupinama za oba oka. Prosječne vrijednosti PBBT mjerene od ispitanika bile su 7,1 sekunda za skupinu sa simptomima, te 10,82 sekunde za skupinu bez njih, dok su one mjerene od ispitivača bile nešto kraće, 6,24 sekunde za skupinu sa simptomima te 8,86 sekundi za skupinu bez njih.

Utvrđena je statistički značajna razlika u vremenu PBBT između skupina, u smislu značajno nižih vrijednosti u skupini 1 (sa simptomima disfunkcije suza).

Tablica 14. Deskriptivna statistika prosječnih vrijednosti PBBT po skupinama za oba oka

	skupina	M	SD	Medijan	Percentile 25	Percentile 75	Mann-Whitney U	p
Prosječni PBBT_d_pac	1	7,45	5,21	6,17	4,67	8,67	3349,000	<0,001
	2	10,49	7,98	8,33	6,00	12,67		
	ukupno	8,97	6,89	7,00	5,33	10,33		
Prosječni PBBT_L_pac	1	6,75	4,37	5,67	4,17	8,00	3112,500	<0,001
	2	10,66	8,14	8,33	5,83	13,00		
	ukupno	8,70	6,81	6,83	4,83	10,33		
Prosječni PBBT_D_dr	1	6,59	3,47	6,00	4,67	8,00	3324,500	<0,001
	2	8,99	5,41	7,67	5,67	10,83		
	ukupno	7,79	4,69	6,67	5,00	9,50		
Prosječni PBBT_L_dr	1	5,89	3,14	5,00	4,00	6,67	3094,000	<0,001
	2	8,73	5,38	7,33	5,00	11,17		
	ukupno	7,31	4,62	6,00	4,33	8,67		

5.4.3. PPBT i zbroj simptoma

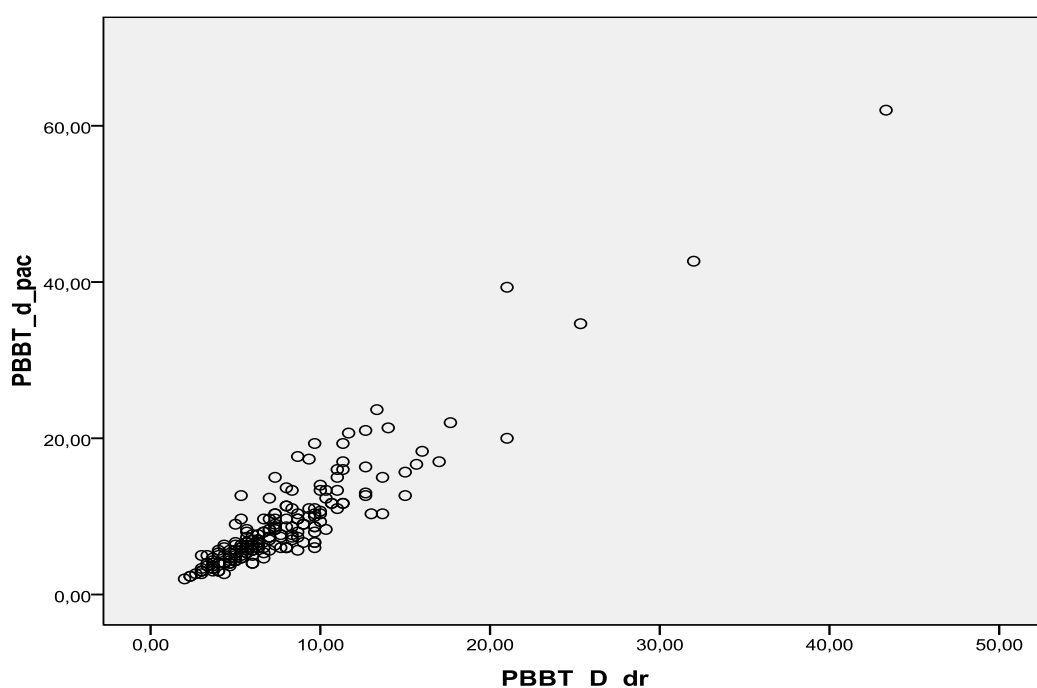
Tablica 15. Odnos zbroja simptoma i PBBT vrijednosti mjerenih od ispitanika i ispitivača

		ukupni br.	PBBT_D_pac	PBBT_L_pac	PBBT_D_dr	PBBT_L_dr
ukupni br.	Spearman's rho	1,000	0,134	-0,008	0,130	0,039
simptoma	p		0,185	0,940	0,198	0,701

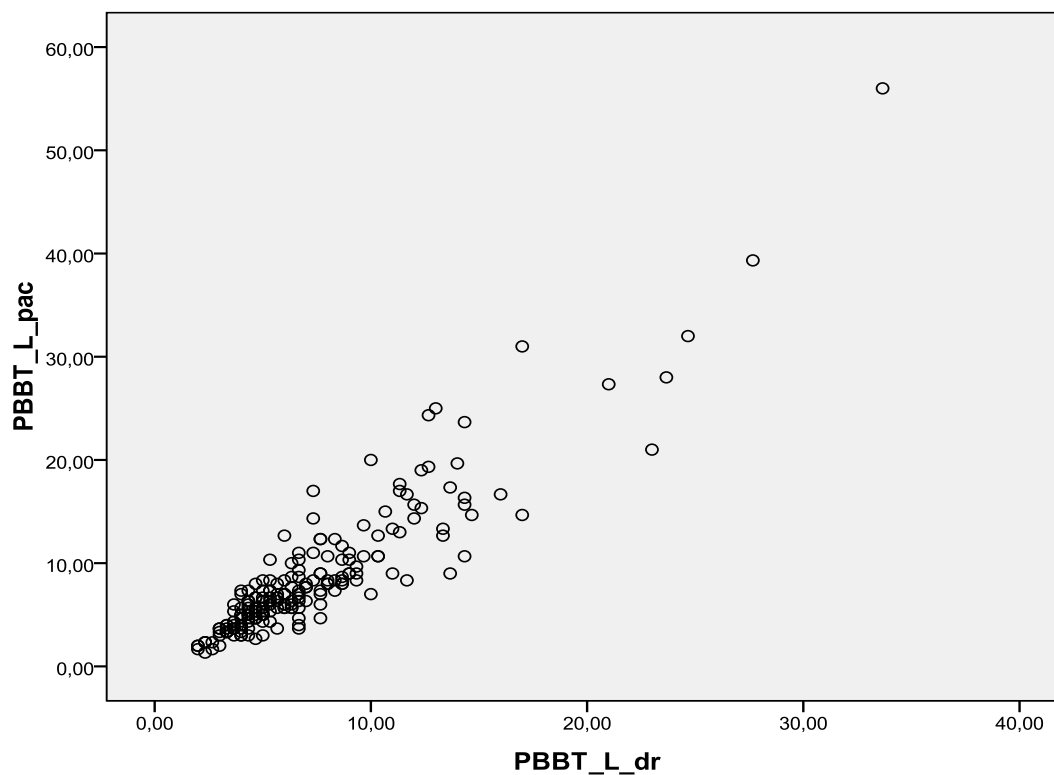
Na tablici 15. prikazan je odnos zbroja simptoma i PBBT vrijednosti mjerenih od ispitanika i ispitivača. U skupini 1 (sa simptomima disfunkcije suza) nije utvrđena značajna povezanost ukupnog broja samoiskazanih simptoma i PBBT vrijednosti niti u procjenama ispitanika niti ispitivača ($p > 0,10$).

5.4.4. Odnos vrijednosti PBBT mjerenih od strane ispitanika i ispitivača ovisno o visini izmjerenih vrijednosti

Na slikama 17. i 18. dat je grafički prikaz navedene povezanosti iz koje je vidljivo da je veće poklapanje procjena prisutno u području nižih vrijednosti, dok je u području visokih vrijednosti uočljiva tendencija pacijenata da daju više procjene (duže vrijeme u sekundama) u odnosu na liječnika. U grafičkim prikazima koji slijede može se jasno vidjeti usklađenost ispitanika i ispitivača u PBBT, te da se većina rezultata mjerenja nalazi u području nižih vrijednosti. Visoke vrijednosti su se javljale sporadično.



Slika 17. Povezanost prosječnih vrijednosti PBBT pacijenta i liječnika (ispitanika i ispitivača) za desno oko



Slika 18. Povezanost prosječnih vrijednosti PBBT pacijenta i liječnika (ispitanika i ispitivača) za lijevo oko

5.5. TBUT- deskriptivna statistika

Tablica 16. prikazuje deskriptivnu statistiku za TBUT vrijednosti po pojedinačnim mjerenjima za oba oka za dvije skupine ispitanika. Iz tablice je vidljivo da kontrolna skupina postiže više vrijednosti mjerenja TBUT. Skupine se statistički značajno razlikuju u vrijednostima TBUT u smislu značajno kraćeg vremena kod ispitanika sa simptomima disfunkcije suza: skupina sa simptomima imala je prosječnu vrijednost TBUT-a od 4,3 sekunde, a ona bez simptoma gotovo duplo dulju, 8,24 sekunde.

Tablica 16. Deskriptivna statistika za TBUT vrijednosti po pojedinačnim mjerenjima za oba oka za dvije skupine ispitanika.

	skup ina	M	SD	Medija n	Percentile 25	Percentile 75
1. TBUT d.oko (sec)	1	4,19	2,12	4	3	5
	2	7,73	5,84	5	4	10
	ukup no	5,96	4,73	4	3	7
2. TBUT d.oko (sec)	1	4,37	2,41	4	3	5
	2	8,26	6,56	6	4	11
	ukup no	6,31	5,30	4	3	7
3. TBUT d.oko (sec)	1	4,20	2,18	4	3	5
	2	8,42	6,77	6	4	11
	ukup no	6,31	5,44	4	3	7
1. TBUT l.oko (sec)	1	4,37	2,33	4	3	5
	2	8,31	6,61	7	4	11
	ukup no	6,34	5,33	4	3	8
2. TBUT l.oko (sec)	1	4,46	2,37	4	3	6
	2	8,32	6,38	6	4	10
	ukup no	6,39	5,17	5	3	8
3. TBUT l.oko (sec)	1	4,22	2,41	4	3	5
	2	8,38	6,32	7	4	11
	ukup no	6,30	5,21	4	3	8
prosječni_TBUT_D	1	4,25	2,18	3,67	2,67	5,33
	2	8,14	6,23	5,50	3,67	11,00
	ukup no	6,19	5,04	4,33	3,00	7,17
prosječni_TBUT_L	1	4,35	2,31	3,67	2,83	5,33
	2	8,34	6,34	6,67	3,67	11,00
	ukup no	6,34	5,16	4,33	3,00	7,67

5.5.1. Razlika vrijednosti TBUT između očiju

Kako bi se provjerilo da li je nužno mjerenje TBUT vrijednosti na oba oka, učinjena je daljnja analiza značajnosti razlike između prosječne TBUT vrijednosti izvedene iz tri nezavisna mjerenja za desno i lijevo oko.

Nije utvrđena statistički značajna razlika između TBUT vrijednosti lijevog i desnog oka ($Z = -1,670$; $p = 0,095$). Za testiranje razlike korišten je Wilcoxon Signed Ranks Test.

5.5.2. TBUT i zbroj simptoma disfunkcije suznog filma

Tablica 17. povezanost zbroja simptoma disfunkcije suza i TBUT vrijednosti

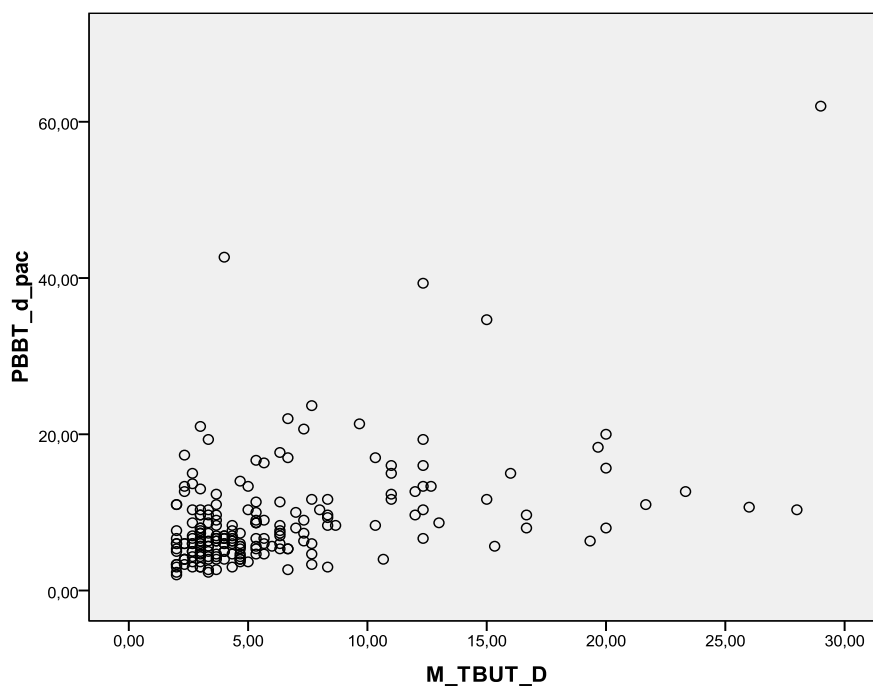
		ukupni br.	TBUT_D	TBUT_L
Ukupni zbroj	Spearman's rho	1,000	0,032	-0,009
simptoma	p		0,754	0,925

Nije utvrđena značajna povezanost ukupnog broja samoiskazanih simptoma i TBUT vrijednosti niti za jedno oko (tablica 17.).

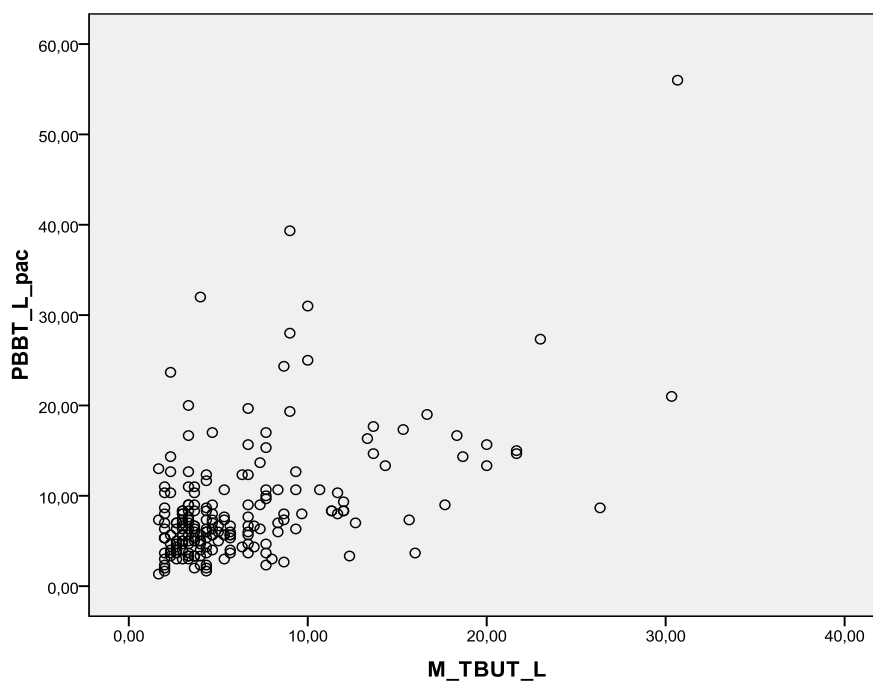
5.5.3. TBUT i PBBT

Ispitana je povezanost PBBT vrijednosti mjerenih od ispitanika i TBUT vrijednosti za oba oka. Dobijene su korelacije umjerene veličine koje su se pokazale statistički značajnima ($p < 0,01$).

U procjenama prosječnih vrijednosti PBBT ispitanika i TBUT vrijednosti dobijena je korelacija od 0,409 za desno oko i 0,395 za lijevo oko (slike 19. i 20.).

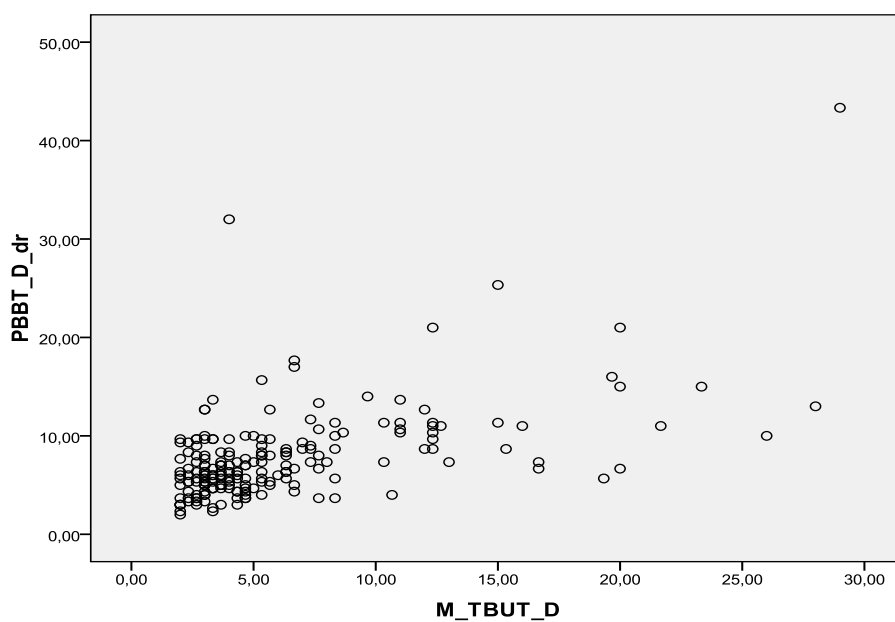


Slika 19. Točkasti dijagram povezanosti PBBT mjenog od ispitanika i TBUT-a za desno oko

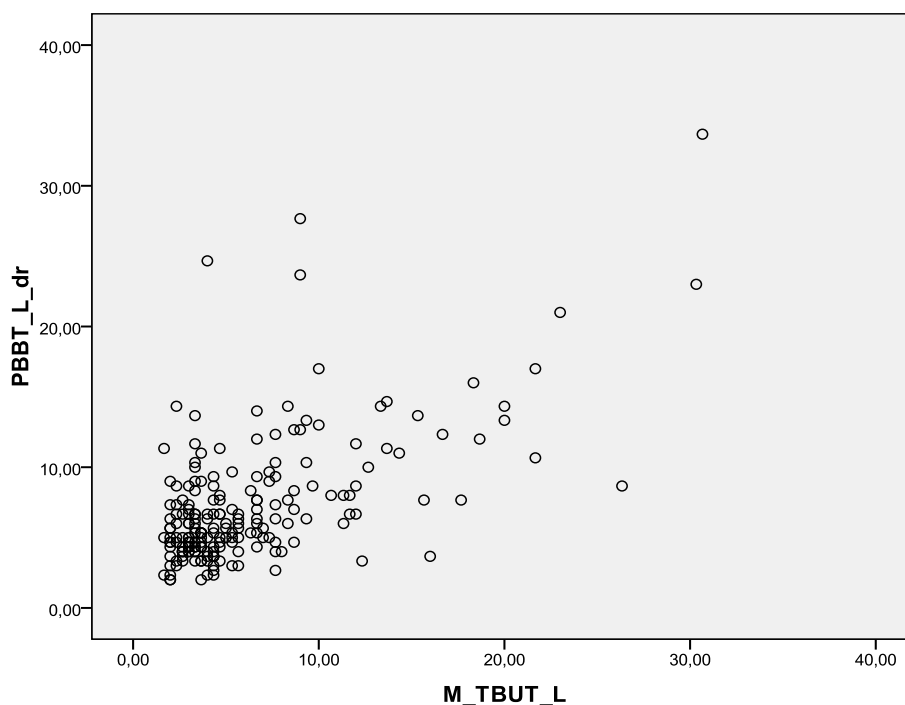


Slika 20. Točkasti dijagram povezanosti PBBT mjenog od ispitanika i TBUT-a za lijevo oko

U procjenama prosječnih vrijednosti PBBT mjenog od ispitivača i TBUT vrijednosti dobijena je umjerena pozitivna korelacija koja je nešto veća od povezanosti dobijene kod vrijednosti mjerenih od ispitanika i također se pokazala statistički značajnom ($p < 0,01$). Za desno oko iznosi $r = 0,501$ i $0,476$ za lijevo oko (slike 21. i 22.).



Slika 21. Točkasti dijagram povezanosti PBBT mjenog od ispitivača i TBUT vrijednosti za desno oko



Slika 22. Točkasti dijagram povezanosti PBBT mjerenog od ispitivača i TBUT vrijednosti za lijevo oko

Iako je iz navedenog vidljiva pozitivna korelacija između vrijednosti PBBT mjerenih od ispitanika i TBUT testa, te nešto veća između vrijednosti PBBT mjerenih od strane ispitivača i TBUT testa, ona je umjerena. No, značajno je naglasiti da su prosječne vrijednosti PBBT izmjerene i od ispitanika i od ispitivača u obje skupine više no prosječne vrijednosti TBUT testa za oko 2 sekunde (Tablica 18.):

Tablica 18. Odnos vrijednosti PBBT i TBUT testa

Skupine	PBBT ispitanik		PBBT ispitivač		TBUT	
Skupina 1	7,1	sekunda	6,24	sekunde	4,3	sekundi
Skupina 2	10,82	sekunde	8,86	sekundi	8,24	sekundi

5.5.4. PBBT u odnosu na graničnu vrijednost TBUT-a

Ukoliko prihvatimo predloženu graničnu vrijednost TBUT testa između patoloških i urednih vrijednosti od 5 sekundi, možemo podijeliti ispitanike iz obje skupine (sa i bez simptoma) u dvije skupine ovisno o izmjenjenim vrijednostima TBUT. Temeljem izmjerene

TBUT vrijednosti, svaki je ispitanik svrstan u jednu od dvije grupe za desno oko i za lijevo oko. Dakle, grupe su definirane na osnovi pretpostavljene granične vrijednosti TBUT od 5 sekundi. Ispitanici sa vrijednostima TBUT manjim od 5 sekundi svrstani su u skupinu <5 a oni sa vrijednostima višim od 5 sekundi u skupinu =>5.

Sa prosječnim izmjerenim vrijednostima TBUT testa uspoređena je prosječna vrijednost izmjerenog TBBT testa.

Rezultati u tablici 19. pokazuju za desno oko da je kod onih ispitanika koji su imali izmjereni TBUT manji od 5 sekundi prosječna vrijednost PBBT bila 7,08 sekundi po vlastitoj procjeni i 6,23 sekundi po procjeni ispitivača. Skupina koja je imala vrijednost izmjerenog TBUT-a jednaku ili veću od 5 sekundi, imala je prosječno vrijeme PBBT 11,53 sekundi (izmjereno od strane ispitanika), odnosno 9,89 sekundi (izmjereno od strane ispitivača).

Tablica 19. deskriptivni pokazatelji PBBT (u sekundama) za desno oko za skupinu s TBUT manjim od 5 sekundi i TBUT jednakim ili većim od 5 sekundi mjereno od strane ispitanika i ispitivača

DESNO OKO		TBUT_D_grupa	
		<5	=> 5
PBBT_D_pac	M	7,08	11,53
	SD	4,77	8,37
PBBT_D_dr	M	6,23	9,89
	SD	3,31	5,43

Tablica 20. pokazuje rezultate za lijevo oko. Kod onih ispitanika koji su imali izmjereni TBUT manji od 5 sekundi prosječna vrijednost PBBT bila 6,84 sekunde po vlastitoj procjeni i 5,75 sekundi po procjeni ispitivača. Skupina koja je imala vrijednost izmjerenog TBUT-a jednaku ili veću od 5 sekundi, imala je prosječno vrijeme PBBT 11,13 sekundi (izmjereno od strane ispitanika), odnosno 9,34 sekundi (izmjereno od strane ispitivača).

Tablica 20. deskriptivni pokazatelji PBBT (u sekundama) za lijevo oko za skupinu s TBUT manjim od 5 sekundi i TBUT jednakim ili većim od 5 sekundi mjereno od strane ispitanika i ispitivača

LIJEVO OKO		TBUT_L_grupa	
		<5	=> 5
PBBT_L_pac	M	6,84	11,13
	SD	4,39	8,46
PBBT_L_dr	M	5,75	9,34
	SD	3,02	5,48

5.6. Tip kože lica

Odgovor na pitanje u upitniku „imate li suhiju ili masniju kožu lica?“ se ocjenjivao kao 1 (suha moža) pa do 10 (masna koža). Svrha ovoga pitanja je bila ustanoviti postoji li korelacija između osobne percepcije tipa kože lica i drugih promatranih parametara.

Prilikom dobijanja odgovora na ovo pitanje zabilježeno je da su žene davale bitno određenije odgovore no muškarci, vjerojatno zato što obraćaju više pažnje na svoju kožu zbog kozmetike. Nadalje, primijećeno je da su one isto tako ponekad izjavljivale da imaju različito masnu ili suhu kožu na različitim dijelovima lica („miješana koža, T-zona“), te su u tom slučaju zamoljene da daju prosječnu ocjenu vrste kože lica.

Tablica 21. pokazuje deskriptivnu statistiku za samoprocjenu tipa kože lica za dvije ispitivane skupine.

Tablica 21. Deskriptivna statistika za samoprocjenu tipa kože lica za dvije ispitivane skupine

skupina	Tip kože lica (1-suha,10-masna)	
	M	SD
1	3,24	2,40
2	4,83	2,04
ukupno	4,03	2,36

5.6.1. Tip kože lica i skupine ispitanika

Ispitivane skupine se statistički značajno razlikuju u samoprocjeni tipa kože lica u smislu da su ispitanici skupine 1 (sa simptomima suhog oka) izjavljivali da imaju značajno suhiju kožu ($t = -5,048$ $df = 198$ $p < 0,001$) od onih iz skupine bez simptoma disfunkcije suza.

5.6.2. Tip kože lica i simptomi disfunkcije suza

U skupini ispitanika sa suhim okom dobijena je značajna, no po veličini koeficijenta umjerena negativna povezanost tipa kože i ukupnog broja simptoma suhog oka ($r = -0,321$; $p < 0,01$).

5.6.3. Tip kože lica i dob

Nadalje, za sve ispitanike zajedno dobijena je vrlo niska povezanost tipa kože lica i dobi ($r = -0,268$), no dobijena korelacija se pokazala statistički značajnom ($p < 0,01$). Daljnja analiza je učinjena po skupinama. Povezanost tipa kože lica i dobi u skupini sa disfunkcijom suza je niska, negativnog predznaka i iznosi $r = -0,301$ no statistički značajna ($p < 0,01$) dok u kontrolnoj skupini nije nađena povezanost tipa kože lica i dobi $r = -0,027$.

5.6.4. Tip kože lica i spol

Prema spolu, utvrđena je statistički značajna razlika ($p < 0,01$) u samoprocjenjenom tipu kože lica pri čemu žene navode značajno niže vrijednosti odnosno suhiju kožu lica u odnosu na muškarce (tablica 22.).

Tablica 22. Deskriptivna statistika i značajnost razlike u tipu kože lica prema spolu

Spol (1M 2Ž)	N	M	SD	t-test	p
1	45	5,80	2,04	6,213	0,000
2	155	3,52	2,20		

5.6.5. Tip kože lica i vrijednosti LIPCOF I EGM za skupinu sa disfunkcijom suznog filma

U skupini pacijenata sa suhim okom ispitana je povezanost samoprocjenjenog tipa kože s vrijednostima LIPCOF i EGM mjerenja (tablica 23.)

Tablica 23. Koeficijenti korelacije i značajnost povezanosti samoprocjenjenog tipa kože te LIPCOF i EGM mjerenja u skupini pacijenata sa disfunkcijom suznog filma

	Spearman's rho	Suhija ili masnija koža lica (1-10)	LIPCOF desno oko (0-3)	LIPCOF lijevo oko (0-3)	EGM količina d.oko (0-3)	EGM količina l.oko (0-3)	EGM izgled d.oko (0-3)	EGM izgled l.oko (0-3)
Suhija ili masnija koža lica (1-10)	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) N	1,000 . 100	-,139 ,167 100	-,123 ,222 100	,309** ,002 100	,309** ,002 100	,278** ,005 100	,268** ,007 100
LIPCOF desno oko (0-3)	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) N	-,139 ,167 100	1,000 . 100	,980** ,000 100	,058 ,568 100	,039 ,697 100	,202* ,044 100	,171 ,089 100
LIPCOF lijevo oko (0-3)	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) N	-,123 ,222 100	,980** ,000 100	1,000 . 100	,073 ,471 100	,055 ,589 100	,224* ,025 100	,193 ,054 100
EGM količina d.oko (0-3)	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) N	,309** ,002 100	,058 ,568 100	,073 ,471 100	1,000 . 100	,994** ,000 100	,722** ,000 100	,721** ,000 100
EGM količina l.oko (0-3)	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) N	,309** ,002 100	,039 ,697 100	,055 ,589 100	,994** ,000 100	1,000 . 100	,712** ,000 100	,727** ,000 100
EGM izgled d.oko (0-3)	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) N	,278** ,005 100	,202* ,044 100	,224* ,025 100	,722** ,000 100	,712** ,000 100	1,000 . 100	,979** ,000 100
EGM izgled l.oko (0-3)	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed) N	,268** ,007 100	,171 ,089 100	,193 ,054 100	,721** ,000 100	,727** ,000 100	,979** ,000 100	1,000 . 100

Rezultati su pokazali da percepcija tipa kože lica nije u korelaciji sa vrijednostima LIPCOF testa.

5.6.6. Tip kože lica i ekspresija Meibomovih žlijezda (EGM)

Utvrđena je niska pozitivna povezanost samoprocjenjenog tipa kože lica i rezultata procjene količine i izgleda sekreta dobijenog ekspresijom Meibomovih žlijezda. Povezanost se pokazala statistički značajnom, no dobijeni niski koeficijenti korelacije ukazuju nam samo na tendenciju na osnovu koje ne možemo temeljem toga vršiti predviđanja i zaključivati.

5.6.7. Tip kože lica i ekspresija Meibomovih žlijezda (EGM) kod ženskih ispitanika

Obzirom na veličinu uzoraka po spolu i gore navedene činjenice da su žene decidiranije odgovarale na upit o tipu kože lica no muškarci, te da su imale značajno suhiju kožu lica od njih, učinjena je dodatna analiza povezanosti tipa kože i EGM samo za ženske ispitanike (tablica 24).

Tablica 24. Povezanost samoprocjenjenog tipa kože s vrijednostima EGM kod ženskih ispitanika

		Tip kože
EGM količina d.oko (0-3)	Spearman Rho	0,303
	p	0,004
	N	90
EGM količina l.oko (0-3)	Spearman Rho	0,305
	p	0,003
	N	90
EGM izgled d.oko (0-3)	Spearman Rho	0,199
	p	0,060
	N	90
EGM izgled l.oko (0-3)	Spearman Rho	0,188
	p	0,076
	N	90

Kod ženskih ispitanika utvrđena je umjerena ali statistički značajna povezanost samoprocjenjenog tipa kože i EGM *količine* ($p < 0,01$) no nije utvrđena značajna povezanost samoprocjenjenog tipa kože i EGM *izgleda*.

5.7. LIPCOF

5.7.1. Vrijednosti LIPCOF testa u skupini sa simptomima disfunkcije suza i u onoj bez njih

Tablice 25. i 26. prikazuju razliku vrijednosti LIPCOF testa između skupine sa simptomima disfunkcije suza i one bez njih. Za oba oka utvrđena je statistički značajna razlika u LIPCOF vrijednostima između skupina: skupina sa simptomima disfunkcije suza ima više vrijednosti u odnosu na kontrolnu skupinu. Medijan vrijednosti LIPCOF-a u skupini sa simptomima bio je 1,5, dok je on u skupini bez njih bio 1.

Tablica 25. Razlika vrijednosti LIPCOF testa između skupine sa simptomima disfunkcije suza i one bez njih za desno oko

LIPCOF desno oko	Skupina 1	Skupina 2	Mann- Whitney U	Z	p
Percentile 25	1,0	0,0			
Medijan	1,5	1,0	2895,000	-5,564	<0,001
Percentile 75	2,0	1,0			

Tablica 26. Razlika vrijednosti LIPCOF testa između skupine sa simptomima disfunkcije suza i one bez njih za lijevo oko

LIPCOF lijevo oko	Skupina 1	Skupina 2	Mann- Whitney U	Z	p
Percentile 25	1,0	,0			
Medijan	1,5	1,0	2933,000	-5,455	<0,001
Percentile 75	2,0	1,0			

5.7.2. Povezanost rezultata LIPCOF testa i ukupnog zbroja simptoma u skupini sa simptomima disfunkcije suza

Tablica 27. prikazuje povezanost vrijednosti LIPCOF testa i ukupnog zbroja simptoma u skupini sa simptomima disfunkcije suza. Zbroj simptoma u značajnoj je pozitivnoj korelaciji s LIPCOF vrijednostima. Međutim, utvrđene korelacije su vrlo niske, pa možemo govoriti da ukazuju na tendenciju, a ne na povezanost kao takvu.

Tablica 27. povezanost LIPCOF vrijednosti i ukupnog zbroja simptoma u skupini sa simptomima disfunkcije suza

		ukupni br.	LIPCOF	
			desno oko	LIPCOF lijevo oko
ukupni br.	Spearman rho	1,000	0,263(**)	0,248(*)
	p	.	0,008	0,013
	N	100	100	100

5.7.3. LIPCOF i vrijednosti ekspresije Meibomovih žlijezda (EGM)

Uspoređujući dobijene vrijednosti LIPCOF-a i EGM u obje skupine, nije nađena statistički značajna korelacija među njima.

5.8. Ekspresija Meibomovih žlijezda (EGM)

Vidi prije spomenute korelacije.

5.9. Hiperemija spojnice

Pri analizi rezultata procjene hiperemije spojnice (CCLRU skala), rezultati su pokazali da kod 95,5% ispitanika sa simptomima disfunkcije suza nije zamijećena nikakva hiperemija spojnice, a u u kontrolnoj skupini ona nije zamijećena kod nijednog ispitanika (tablica 28.).

Tablica 28. Hiperemija spojnice (CCLRU skala) u skupini sa simptomima disfunkcije suza (1) i onoj bez simptoma (2)

	kategorija	Skupina 1		Skupina 2		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
Hiperemija spojnice (CCLRU) desno oko	0	96	96,0%	100	100,0%	196	98,0%
	1	3	3,0%	0	0%	3	1,5%
	2	1	1,0%	0	0%	1	0,5%
Hiperemija spojnice (CCLRU) lijevo oko	0	95	95,0%	100	100,0%	195	97,5%
	1	4	4,0%	0	0%	4	2,0%
	2	1	1,0%	0	0%	1	0,5%

5.10. Bojanje rožnice fluoresceinom

Pri analizi rezultata bojanja rožnice fluoresceinom (NEI skala), nije zamijećena statistički značajna povezanost ukupnog broja simptoma i vrijednosti bojanja rožnice ($p>0,10$). Rezultati su prikazani na tablici 29.

Tablica 29. Povezanost ukupnog broja simptoma i vrijednosti bojanja rožnice (NEI skala)

		Bojanje rožnice d.oko	Bojanje rožnice l.oko
ukupni br.	Spearman's rho	-0,005	0,093
simptoma	p	0,960	0,357

5.11. Simptomi disfunkcije suza i doba dana

Učinjena je analiza razlike u ukupnom broju simptoma ovisno o dobu dana kada ispitanici navode da se simptomi naglašenije javljaju (tablica 30).

Tablica 30. analiza razlike u ukupnom broju simptoma ovisno o dobu dana kada ispitanici navode da se simptomi naglašenije javljaju

Doba dana	N	M	SD	F*	p
Ujutro	35	8,40	4,57	3,090	0,050
Navečer	24	5,54	3,05		
Cijeli dan jednako	41	7,24	4,75		

* ANOVA

Post-hoc analizom utvrđeno je da se ukupan broj simptoma značajno razlikuje između jutra i večeri ($p=0,039$), ali ne između jutra i cijelog dana ($p=0,481$) niti večeri i cijelog dana ($p=0,283$).

6. Rasprava

Cilj je ovoga rada bio utvrditi postoji li statistički značajna povezanost promatranih varijabli. U razmatranju koje slijedi analiziraju se odnosi po varijablama.

6.1. Dob

U istraživanje su uključeni svi ispitanici koji su bili voljni dobrovoljno u njemu sudjelovati, a zadovoljavali su kriterije za uključivanje u skupinu sa subjektivnim smetnjama zbog disfunkcije suznog filma ili u kontrolnu skupinu bez njih.

Prosječna dob ispitanika u skupini bez subjektivnih simptoma bila je 41,41 godina (SD: 16,05 godina). Ispitanici u skupini sa subjektivnim smetnjama bili su prosječno stari 51,27 godina (SD: 15,19 godina). Raspon dobi svih ispitanika je bio od 18 do 75 godina.

Kako dob korelira sa varijablama u istraživanju? Utvrđena je statistički značajna pozitivna povezanost između ukupnog broja simptoma suhog oka i dobi ($r = 0,293$; $p < 0,01$) što ukazuje da se s povećanjem dobi povećava i broj simptoma disfunkcije suza, no obzirom da je dobijena korelacija niska, može se interpretirati samo u smislu tendencije.

Još se vodi velika rasprava: je li disfunkcija suznog filma ovisna o dobi? Madridska klasifikacija suhog oka navodi suho oko ovisno o dobi kao najčešće i kao poseban klinički entitet u sklopu sindroma suhog oka (12). Iako s jedne strane Schein ne pronalazi korelaciju između sindroma suhog oka i dobi (19), s druge strane većina istraživanja uključuje samo pacijente srednje (starije od 45 godina) ili, još češće, starije životne dobi- iznad 55 godina (13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21). No, koliko je istraživanje koje uključuje samo jedan segment populacije relevantno?

U ovo istraživanje uključeni su svi punoljetni ispitanici. Određivanjem kriterija uključivanja u skupinu sa simptomima prisutnošću već i samo jednog blago opisanog simptoma pokušalo se u skupinu sa smetnjama uključiti što više ispitanika, pošto je danas trend u dijagnostici disfunkcije suza pokušati detektirati i one koji imaju tek blage smetnje, a takvih je mnogo baš među mlađom populacijom.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju nisku korelaciju simptoma disfunkcije suza i dobi, što ga svrstava u nekakvu sredinu između onih radova koji nalaze značajnu povezanost i onih koji ne nalaze nikakvu.

Nađena niska, no ipak prisutna korelacija dobi i simptoma disfunkcije suza u ovome istraživanju mogla bi se objasniti na neki od navedena dva načina, ili, što je vjerojatnije, njihovom kombinacijom:

1. Sastav i kvaliteta suznog filma mijenjaju se sa dobi.

Ostaje činjenica da se tijekom života sekrecija žlijezda sa vanjskim lučenjem smanjuje. To je posebno izraženo kod žena nakon menopauze, pošto je takvo lučenje stimulirano androgenima. Elementi suznog filma tu ne bi trebali biti izuzetak.

2. Starije osobe sklonije su prijavljivanju smetnji vezanih za suho oko.

Disfunkcija suznog filma prije svega je subjektivna kategorija. Često u praksi vidimo osobe, češće starije dobi, koje sa žale na izrazite smetnje tipične za disfunkciju suza, a da im je objektivni nalaz uredan ili marginalan. S druge strane imamo obrnute slučajeve, češće kod mlađih osoba, koje „nemaju vremena“ misliti na svoj zdravstveni status. Zbog promjene životne rutine starije osobe imaju manje zaduženja i interesa tijekom dana no ranije, što im ostavlja više vremena za obraćanje pažnje na svoj zdravstveni status, kojim ponekad postanu opsjednute.

Andres i suradnici su korištenjem TBUT testa zamijetili smanjenje stabilnosti suznog filma ovisno o godinama (151). Taj rezultat u svojem istraživanju Norn nije potvrdio, koristeći neinvazivnu metodu procjene stabilnosti suznog filma (193). Ista je situacija sa procjenom volumena suza ovisno o dobi- Mishima nije našao utjecaj dobi na produkciju suza, dok je Mathers sa suradnicima zamijetio smanjenje produkcije suza ovisno o dobi (25, 175). Evaporaciju suza neki autori smatraju konstantnom sa dobi, dok su drugi mišljenja da se ona sa godinama povećava (55, 194).

Dokazano je da su žene spremnije iskazati smetnje prouzročene lošim suzama, no postoji li analogija i sa dobi (22)? Jesu li stariji ljudi spremniji posjetiti oftalmologa nego mlađi radi iste vrste smetnji? U literaturi zasad nema podataka o ovoj zanimljivoj temi.

6.2. Spol

U grupi ispitanika bez subjektivnih smetnji udio žena bio je 65%, dok je u onoj sa smetnjama taj udio bio 90%. Ovi podaci gotovo su identični onima iz prethodnog istraživanja autora: 67% žena u skupini bez smetnji te 89% u skupini sa smetnjama (195).

Dakle, u obje je skupine bilo više žena no muškaraca, no bitno naglašenije u onoj sa smetnjama zbog disfunkcije suza. Pošto je uzorak u istraživanju bio prigodni, nije se radila

nikakva diskriminacija na osnovi spola pri uključivanju u studiju, što navodi na zaključak da se na očni pregled javljao veći broj pacijentica no pacijenata.

Iz rezultata je vidljivo da su muškarci navodili manje simptoma nego žene, no utvrđena razlika se nije pokazala statistički značajnom ($p>0,05$). Deskriptivna statistika pokazala je da postoji razlika i da žene navode više simptoma nego muškarci. No, razlike se nisu mogle smatrati pouzdanima zbog velikog nesrazmjera u udjelu ispitanika (90% žena, 10% muškaraca. Da se u istraživanju išlo svjesno u smjeru izjednačavanja uzorka (prema jednakom broju žena i muškaraca) statistička bi obrada pokazala je li razlika statistički značajna ili nije. No, pošto je uzorak bio prigodni, on je odražavao udio pacijenata po spolu kako su oni dolazili na standardni oftalmološki pregled.

U većini objavljenih istraživanja o disfunkciji suznog filma udio žena bio je veći od onog muškaraca (13, 14, 15). Razlog tome još je predmetom rasprava, tim više što drugi istraživači nisu našli povezanost simptoma sa dobi ili spolom (19, 20).

Što je tome razlog? Je li razlog za takav nestrazmjer organski ili psihološki? Je li veća spremnost žena da se jave liječniku za intenzitet tegoba koji muškarci još trpe razlogom njihovog većeg udjela? Da je to razlog zaključila je kanadska CANDEES studija (22). U njoj je omjer žena prema muškarcima koje su prijavile teže simptome bio čak 48:1 (22)!

S druge strane, hormonalni utjecaj na kvalitetu suznog filma je nedvojbeno dokazan, no kako taj podatak korelira sa spolom još je predmetom rasprava (70, 71). Sekrecija žlijezda sa vanjskim lučenjem, a u njih spadaju suzna žlijezda (vodena komponenta suza), Meibomove žlijezde (lipidna komponenta suza) kao i one vrčaste (mucinska komponenta suza) stimulirana je androgenima. Poznato je da njih muškarci imaju više nego desetak puta više. Nije li stoga pad hormonalne stimulacije, posebno postmenopauzalno, barem djelomični krivac za veću prevalenciju disfunkcije suza kod žena? Očekujemo studije koje će to detaljnije istražiti.

6.3. Simptomi disfunkcije suznog filma

U skupini ispitanika sa simptomima disfunkcije suznog filma prosječna vrijednost zbroja vrijednosti odgovora na pitanja iz Scheinovog upitnika i dodatnih pitanja koja su se uključivala u zbroj bila je 7,24 (SD 4,43).

Koliko je važan utjecaj anamneze (izbora pitanja) na procjenu stanja pacijenta, i time posljedično na dijagnozu? Veliki je broj istraživanja objavljen na tu temu. No, ne postoji jedan općeprihvaćen upitnik ili skupina pitanja koji bi sa velikom osjetljivošću otkrili

pacijenta sa suhim okom- svaki od postojećih smjernica ili upitnika imaju svoje prednosti ili mane (100, 101, 103, 104, 105, 107, 108, 179). Većina se upitnika slaže u glavnim pitanjima, dok su glavne razlike u opsegu upitnika i načinu ocjenjivanja odgovora. Što su veći, upitnici su precizniji, no ujedno i nepraktičniji za svakodnevnu kliničku primjenu. Što je ocjenjivanje odgovora preciznije (grafičke skale), to je dugotrajnije njihovo sakupljanje, što dodatno destimulira praktičare na njihovo korištenje.

Nadalje, nijedan upitnik ne svraća posebnu pažnju na vidne smetnje zbog disfunkcije suznog filma, istraživanje kojih je cilj ovoga rada, tako da se moralo pristupiti uključivanju dodatnih pitanja relevantnih za ovu problematiku. Koliko su ta pitanja bila pravilno odabrana i koliko je njihovo bodovanje bilo mjerodavno za stupnjevanje težine stanja, ostaje otvoreno pitanje.

6.3.1. Simptomi i dob

Kao što je već detaljnije opisano u poglavlju o dobi, utvrđena je statistički značajna pozitivna povezanost između ukupnog broja simptoma disfunkcije suza i dobi ($r = 0,293$; $p < 0,01$) što ukazuje da se s povećanjem dobi povećava i broj simptoma, no obzirom da je dobijena korelacija niska, može se interpretirati samo u smislu tendencije. Obzirom na izneseno u diskusiji o dobi pacijenata (poglavlje 6.1.), ovakvi rezultati svrstavaju ovo istraživanje u nekakvu sredinu između onih koji nalaze visoku povezanost simptoma disfunkcije suza i dobi i onih koji je ne nalaze.

Autor ove disertacije u svom je magistarskom radu pronašao da se dob pokazala kao statistički značajna prediktorska varijabla za subjektivne smetnje: za porast dobi od 1 godine šansa za subjektivne smetnje je bila 12% veća (196).

Iz svega navedenog, vidljivo je da i u ovom pitanju o disfunkciji suznog filma nema suglasja u struci. Vjerojatno su razlozi za to jednako tako multifaktorijski kao što su to i sami uzroci disfunkcije suza.

6.3.2. Simptomi i spol

Kako je navedeno u poglavlju o spolu, muškarci navode manje simptoma u odnosu na žene, no utvrđena razlika se nije pokazala statistički značajnom ($p > 0,05$). Zbog velikog nesrazmjera u veličini uzoraka, rezultate statističkog testiranja značajnosti razlike ne možemo smatrati pouzdanima. Povećanje uzorka muškaraca pokazalo bi da li bi opažena tendencija

razlike bila statistički značajna. Kako je u raspravi o spolu već istaknuto, pošto je uzorak za istraživanje bio prigodan, nesrazmjer između muških i ženskih ispitanika odražava odnos spolova u čekaonici. No, činjenica da je nesrazmjer među spolovima naglašeniji u skupini sa simptomima disfunkcije suza no u onoj bez njih, može se pretpostaviti da je problem disfunkcije suza ipak češći kod žena no kod muškaraca. Na to upućuju i drugi rezultati ovog istraživanja (vidi raspravu o tipu kože lica, poglavlje 6.6.).

6.4. PBBT test

Glavni cilj ovoga istraživanja bio je istražiti utjecaj suznog filma na vidnu oštrinu mjerenjem proteklog vremena po treptaju nakon kojeg dolazi do zamućenja vidne oštrine (PBBT test) korištenjem standardnih optotipa u ispitanika sa simptomima disfunkcije suznog filma i ispitanika bez takvih simptoma. Drugim riječima, možemo li detektirati osobe da disfunkcijom suza koristeći ovu dijagnostičku metodu, bilo koristeći iskaz pacijenta ili koristeći kronometar, što bi svakom oftalmologu dalo mogućnost da već i samim korištenjem Snellenovih tablica nakon provjere vida utvrdi ima li pacijent urednu funkciju suza ili ne.

Stoga je rezultatima ovog mjerenja posvećena posebna pažnja.

Tijekom istraživanja zamijećeno je slijedeće:

Cijelo mjerenje, zajedno sa uputama ispitaniku, nije trajalo dulje od 2-3 minute, često i kraće, posebno kada je vrijeme PBBT bilo kratko. Dakle, metoda nije oduzimala bitno više vremena tijekom pregleda. Zamjetno se više vremena trošilo na sakupljanje odgovora za upitnik te na informirani pristanak.

Plan istraživanja nije uključivao evidentiranje razloga neuključivanja pacijenata u studiju. No ipak, najčešći razlog neuključivanja u studiju nije bio neki organski uzrok (upale, ožiljci, vrlo loš vid itd.), nego *nerazumijevanje pacijenata što se od njih tražilo*. To je bilo posebno izraženo kod starijih pacijenata; mlađi su gotovo bez iznimke odmah razumjeli što trebaju mjeriti, te su surađivali bez problema. U slučajevima nerazumijevanja najčešći je problem bio što pacijenti nisu zapamtili da trebaju reći „sad“ na početku brojanja, tako da ispitivač nije uključio kronometar, ili je to bilo treptanje tijekom mjerenja, što je ispitivač kontrolirao, te onda takvo mjerenje onda nije ulazilo u studiju. „Zamućenje slike“ je dosta apstraktan pojam, i mislilo se da će ispitanici teško razumjeti što zapravo trebaju javiti. No, tijekom istraživanja nismo imali gotovo nikakvih problema u tom smislu, ispitanici su razumjeli kada trebaju prestati brojiti. Također je bilo primijećeno da je do zamućenja slike

dolazilo naglo, u točno određenom trenutku, a ne postupno. Da je doista bilo tako, pokazuje visoka ponovljivost rezultata tri mjerenja od strane ispitanika (poglavlje 5.4.1.).

Prosječne vrijednosti PBBT mjerene od ispitanika bile su 7,1 sekunda za skupinu sa simptomima, te 10,82 sekundi za skupinu bez njih, dok su one mjerene od ispitivača bile nešto kraće, 6,24 sekundi za skupinu sa simptomima te 8,86 sekundi za skupinu bez njih.

Jedine vrijednosti dobijene sličnom metodom koje su dostupne u literaturi za usporedbu jesu one dobijene metodom mjerenja smanjenja vidne oštine između treptaja (*Inter-blink interval Visual Acuity Decay test -IVAD*). U objavljenom radu Walker je naveo da su osobe sa disfunkcijom suznog filma mogle održavati najbolje korigiranu vidnu oštrinu 8.75 ± 6.6 sekundi po treptaju prije no što je ona počela opadati, dok su je osobe sa urednom funkcijom suznog filma mogle održati značajno dulje: 19.46 ± 15.97 sekundi (191).

6.4.1. PBBT i skupine sa i bez simptoma disfunkcije suza

Utvrđena je statistički značajna razlika u vremenu PBBT između skupina, u smislu značajno nižih vrijednosti u skupini sa simptomima disfunkcije suza, bilo da je PBBT mjeren od strane ispitanika ili ispitivača.

To znači da je PBBT uspješno detektirao one ispitanike koji su imali simptome disfunkcije suznog filma.

6.4.2. PBBT i simptomi disfunkcije suza

Nije utvrđena značajna povezanost ukupnog zbroja simptoma i PBBT vrijednosti niti u procjenama ispitanika niti ispitivača ($p > 0,10$).

Kako objasniti ovaj rezultat, imajući u vidu prethodno poglavlje, gdje je vidljivo da je PBBT uspješno razlikovao one ispitanike koji su imali simptome disfunkcije suznog filma od onih bez njih?

Prije svega, opet treba ponoviti da je kriterij uvrštavanja u skupinu sa simptomima disfunkcije suza bila *prisutnost bilo kojeg simptoma u bilo kojem intenzitetu*. To je učinjeno jer je iz literature vidljiv nesklad između simptoma i znakova disfunkcije suza, kao i nepouzdanost određivanja određenog zbroja intenziteta simptoma kao granice između osoba sa i bez disfunkcije suza (6, 102, 179). O tome je opširno bilo riječi u poglavlju o anamnezi (poglavlje 1.5.1.).

Drugim riječima, jedno je međuodnos *prisutnosti bilo kojeg simptoma disfunkcije suza i vrijednosti PBBT*, dok je međuodnos *zbroja vrijednosti odgovora na pitanja koja su uključena u ovaj upitnik i vrijednosti PBBT* nešto sasvim drugo.

Pitanja korištena u upitniku u ovome istraživanju kombinacija su Scheinovog upitnika i dodatnih pitanja izabranih od strane ispitivača. Dodatna pitanja morala su biti uključena u upitnik jer ne postoji standardizirani upitnik koji uključuje ciljana pitanja koja procjenjuju utjecaj suznog filma na vidnu funkciju.

Iz svega ovdje navedenog možemo zaključiti da razlog nepostojanja statistički značajne povezanosti ukupnog *zbroja* simptoma i PBBT vrijednosti vjerojatno leži u izboru pitanja u upitniku i u načinu rangiranja odgovora, a ne u mjerenju PBBT, posebno pošto jednako tako nije nađena značajna povezanost između zbroja simptoma i vrijednosti TBUT testa, testa koji je zlatni standard u dijagnostici disfunkcije suza (vidi poglavlje 6.5.2.).

I drugi su autori u svojim radovima primijetili slabu korelaciju među testovima i kliničkim znacima suhog oka. Tablica 31. prikazuje rezultate Bagleyne grupe koji prikazuju uglavnom slabu korelaciju među korištenim testovima (179).

Tablica 31. Korelacije među kliničkim testovima i znacima suhog oka
(iz: Begley CG, Chalmers RL, Abetz L et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Ophth Vis Sci* 2003; 44: 4753-4761.)

	Bulbar Redness	Schirmer Test	Fluorescein Break-up Time	Overall Fluorescein Staining	Inferior Fluorescein Staining	Nasal Lissamine Green Staining	Temporal Lissamine Green Staining	Clinician Grade
Bulbar redness								
Schirmer test	-0.053							
Fluorescein break-up time	-0.293**	0.264**						
Overall fluorescein staining	0.201*	-0.197*	-0.439**					
Inferior fluorescein staining	0.208*	-0.148	-0.415**	0.794**				
Nasal lissamine green staining	0.111	-0.291**	-0.223**	0.305**	0.325**			
Temporal lissamine green staining	0.161	-0.271**	-0.386**	0.412**	0.381**	-0.535**		
Clinician grade	0.262**	-0.394**	-0.482**	0.447**	0.464**	0.429**	0.453**	
Self-assessed severity	0.242**	-0.323**	-0.353**	0.273**	0.351**	0.220*	0.336**	0.780**

Bold signifies moderate to high correlation (>0.400); * $P \leq 0.05$; ** $P \leq 0.01$.

Isti su autori također pri mijeitali i slabu korelaciju između kliničkih znakova i simptoma suhog oka (Tablica 32).

Tablica 32. Korelacije među kliničkim znacima i simptomima suhog oka (iz: Begley CG, Chalmers RL, Abetz L et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Inv Ophth Vis Sci* 2003; 44: 4753-4761.)

	Discomfort			Dryness			Tired Eyes		
	Frequency	AM Intensity	PM Intensity	Frequency	AM Intensity	PM Intensity	Frequency	AM Intensity	PM Intensity
Bulbar redness	0.168	0.165	0.144	0.133	0.168	0.132	0.103	0.079	0.137
Schirmer test	-0.307**	-0.323**	-0.338**	-0.321**	-0.396**	-0.317**	-0.195*	-0.240**	-0.192*
Fluorescein break-up time	-0.316**	-0.252**	-0.366**	-0.354**	-0.273**	-0.341**	-0.215*	-0.200*	-0.240**
Overall fluorescein staining	0.369**	0.211*	0.367**	0.354**	-0.312**	0.345**	0.230*	0.228*	0.242**
Inferior fluorescein staining	0.406**	0.254**	0.454**	0.405**	0.283**	0.420**	0.254*	0.296**	0.338**
Nasal lissamine green staining	0.127	0.073	0.165	0.168	0.131	0.158	0.110	0.007	0.038
Temporal lissamine green staining	0.281**	0.160	0.282**	0.330**	0.218*	0.286**	0.200*	0.159	0.164
Clinician grade	0.749**	0.604**	0.704**	0.760**	0.676**	0.738**	0.518**	0.460**	0.574**
Self-assessed severity	0.786**	0.727**	0.783**	0.856**	0.783**	0.796**	0.631**	0.623**	0.674**

Bold signifies moderate to high correlation (>0.400); * $P \leq 0.05$; ** $P \leq 0.01$.

U zaključku možemo reći da međuodnos zbroja simptoma disfunkcije suznoga filma, kako su mjereni u ovome istraživanju, nije u korelaciji sa vrijednostima PBBT, baš kako je to slučaj i sa ostalim, mnogo više razmatranim i korištenim dijagnostičkim metodama disfunkcije suza.

Možda bi dizajniranje nekog drugog upitnika, sa drugačijim izborom pitanja i drugačijim rangiranjem odgovora dalo bolju korelaciju sa vrijednostima PBBT i drugim dijagnostičkim metodama, no, imajući u vidu iskustva iznesena u literaturi, takvo je očekivanje vjerojatno nerealno.

6.4.3. Odnos vrijednosti PBBT mjerenih od strane ispitanika i ispitivača

Kako je navedeno u rezultatima, vrijednosti PBBT ispitanika kretale su se u rasponu od 2 do najviše 70 sekundi, a vrijednosti mjerenja PBBT ispitivača u rasponu od 2 do 50 sekundi. U tri odvojena mjerenja PBBT na desnom i lijevom oku procjene ispitanika i ispitivača bile su u visokoj pozitivnoj korelaciji, statistički značajnoj na razini od $p < 0,01$.

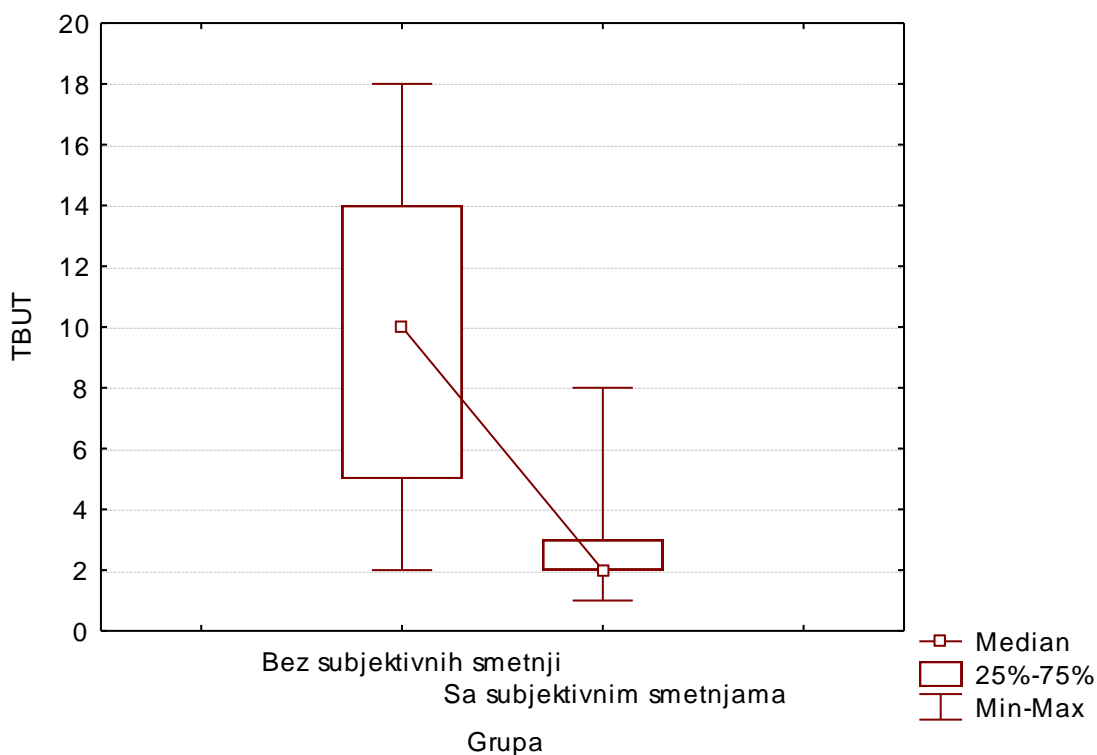
Iz rezultata je također vidljivo da je veće poklapanje procjena prisutno u području nižih vrijednosti, dok je u području visokih vrijednosti uočljiva tendencija pacijenata da daju više procjene (duže vrijeme u sekundama) u odnosu na liječnika. No, pritom je važno

zamijetiti i to da se većina rezultata mjerenja baš i nalazila u području nižih vrijednosti. Visoke vrijednosti su se javljale sporadično.

Iz gore navedenog vidljivo je da se cilj ovog istraživanja, mogućnost korištenja iskaza pacijenta, ostvario. Iskazi pacijenata bili su u visokoj korelaciji sa kontrolnim mjerenjem ispitivača, što nam daje mogućnost da ih koristimo u svakodnevnom radu, i to bez potrebe kontrole kronometrom, što bi svakako bitno kompliciralo cijeli postupak.

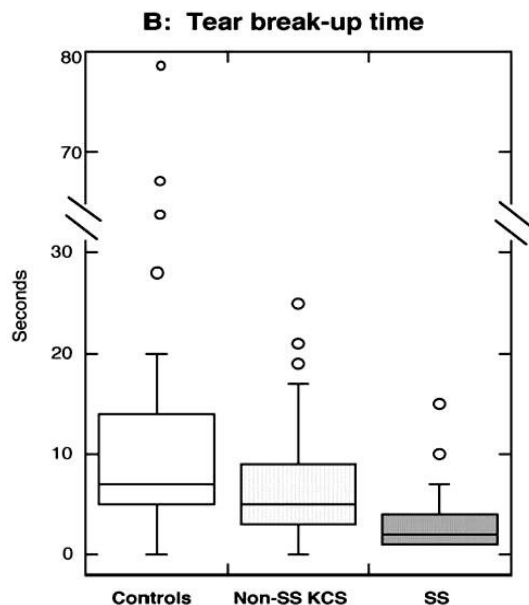
Rasap vrijednosti mjerenja u višim vrijednostima tipičan je za sve dijagnostičke metode disfunkcije suza. Takve je rezultate dobio i autor ovoga rada u svojem istraživanju (197). Na primjeru mjerenja TBUT testa vidljivo je da su niske vrijednosti dobijene u skupini sa simptomima disfunkcije suza kretale od 2 do 3 sekunde, dok su se više vrijednosti u skupini bez simptoma kretale od 4,5 sekundi pa do 14 sekundi (Tablica 33.).

Tablica 33. distribucija vrijednosti TBUT testa u grupama bez i sa subjektivnim smetnjama (iz Petriček I. Komparacija higrometrije sa postojećim metodama mjerenja suznog filma ((magistarski rad)). Zagreb: Medicinski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2005, str. 78.)



Carolyn Begley sa suradnicima dobila je slične rezultate, prikazane u tablici 34 (179). Raspon vrijednosti TBUT testa bio je značajno veći u višim vrijednostima u skupini bez

simptoma i skupini sa disfunkcijom suza koja ne spada u Sjogrenov sindrom, no u skupini pacijenata sa Sjogrenovim sindromom, koji su imali mali rasap niskih vrijednosti testa.

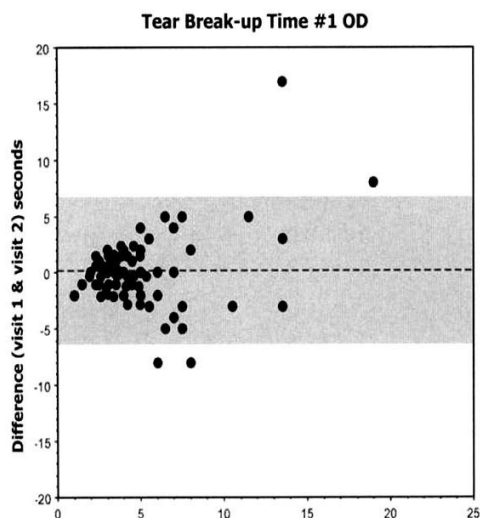


Tablica 34. Raspon vrijednosti TBUT testa između skupina ispitanika sa i bez smetnji vezanih za suho oko.

Non-SS KCS: ne-Sjogrenov sindrom suhog oka; SS: Sjogrenov sindrom.

(iz: Begley CG, Chalmers RL, Abetz L et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. Inv Ophth Vis Sci 2003;44: 4753-4761.)

Rad Kelly Nichols i suradnika je prikazao i raspon razlika vrijednosti TBUT testa mjerenih istom pacijentu prilikom dva različita pregleda. U tablici 35. vidljivo je da su najmanje razlike između dva mjerenja bile u niskim vrijednostima, dok se rasap vrijednosti povećavao kako su one rasle (178).



Tablica 35. Reproducibilnost vrijednosti TBUT testa između dva pregleda

(iz: Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. Cornea 2004; 23(8): 762-770.)

Iz svega navedenog vidljivo je da je suglasje između ispitanika i ispitivača pri mjerenju PBBT sukladno drugim antropometrijskim metodama kao što je npr. TBUT: visoko u niskim vrijednostima, uz progresivno sve veći rasap u višim. No, pošto su pacijentima sa

disfunkcijom suza mjerene niske vrijednosti PBBT, u tim je vrijednostima suglasje visoko i prihvatljivo.

6.4.4. Ponovljivost mjerenja PBBT mjerenih od strane ispitanika

PBBT je mjeran tri puta za svako oko kako bi se ustanovilo variraju li te tri vrijednosti toliko da je stvarno neophodno tri puta mjeriti PBBT, ili možda čak treba provesti i više mjerenja. Pošto je utvrđena visoka pozitivna korelacija između rezultata mjerenja ispitanika i ispitivača, pristupilo se samo analizi razlike između ispitanikova tri mjerenja PBBT.

Između pacijentova tri mjerenja PBBT za desno oko nema statistički značajne razlike, no nađena je statistički značajna razlika između ispitanikova tri mjerenja za lijevo oko.

Kako je objašnjeno u poglavlju sa rezultatima, dobijeni rezultat za lijevo oko može biti posljedica prirode distribucije rezultata koja sadrži ekstremne vrijednosti, što se onda odražava na rezultat statističkog testa. Značajna i visoka korelacija sva tri mjerenja na oba oka ukazuje na veliko slaganje kroz tri mjerenja.

U zaključku možemo reći, pošto je razlika vrijednosti PBBT testa između očiju bila minimalna, tek 7 stotinki sekunde za oba oka (tablica 14), a ponovljivost između tri mjerenja vrlo dobra, *može se pretpostaviti da će samo jedno mjerenje PBBT na jednom oku dati vrijednosti koje se mogu uzeti kao mjerodavne*. Ipak, obzirom na primijećenu činjenicu da ispitanici ponekad ne znaju točno što se od njih traži, preporučljivo je ipak učiniti dva mjerenja: prvo radi procjene ispitanikove suradnje i uvježbavanja, te drugo kao relevantno mjerenje.

6.4.5. Granična vrijednost PBBT između urednih i patoloških vrijednosti

Određivanje izmjerene vrijednosti bilo koje pretrage koja čini granicu između urednog i patološkog nalaza od presudnog je kliničkog značaja. Ako nemamo barem neku orijentaciju kako nalaz interpretirati, onda nam je ishod mjerenja više od akademskog značaja no što nam pomaže u postavljanju dijagnoze.

Određivanje granične vrijednosti testova koji se koriste u dijagnostici suznog filma ozloglašeno je po nepostojanju suglasja koju vrijednost izabrati. Razlog veoma različitim predloženim vrijednostima leži u činjenici da je disfunkcija suza toliko multifaktorijelno stanje, a korištene metode toliko subjektivne, da je to zajedno uzrok velikom nesuglasju među autorima.

Za navedeno je kardinalni primjer TBUT test (vidi poglavlje 1.5.2.2.1.). Lemp i mnogi drugi autori zagovaraju graničnu vrijednost od 10 sekundi (142, 143). Nasuprot njima, mnogi, a njih je danas sve više, zagovaraju graničnu vrijednost od 5 sekundi (145). Kako će biti prikazano u slijedećem poglavlju o TBUT testu, autor ove disertacije dobio je prosječnu vrijednost izmjerenih vrijednosti TBUT u kontrolnoj skupini od 8,24 sekunde, dok su izmjerene vrijednosti TBUT u skupini sa simptomima bile 4,3 sekunde. U svom je magistarskom radu dobio veoma slične rezultate: 9,2 sekunde u skupini bez simptoma i 2,4 sekunde u skupini sa njima (198). Ukoliko kao graničnu vrijednost TBUT testa uzmemo 10 sekundi, tada u oba istraživanja *obje skupine* imaju patološke vrijednosti TBUT testa, te se stoga taj test uopće ne može koristiti u diferencijaciji između skupina sa i bez simptoma disfunkcije suza.

Stoga je svakako prihvatljivija granična vrijednost TBUT testa od 5 sekundi.

Kako nam to može pomoći u pokušaju određivanja granične vrijednosti PBBT testa? U poglavlju 6.5.4. o odnosu TBUT i PBBT testova biti će pokazano da od svih testova korištenih u ovome istraživanju, vrijednosti TBUT i PBBT testova najbolje međusobno koreliraju. Razlog vjerojatno leži u činjenici da obje metode mjere različitu kliničku manifestaciju istog fenomena- nepravilnog istanjenja, destabilizacije i konačno pucanja suznog filma.

U poglavlju 5.5.3. u tablici 14. uspoređene su izmjerene prosječne vrijednosti PBBT i TBUT testa po skupinama. Izračunamo li prosječnu vrijednost PBBT testa u obje skupine izmjerenu od strane ispitanika i ispitivača te je usporedimo sa prosječnom vrijednošću TBUT testa, vidjećemo da je tako dobijena vrijednost PBBT testa za 2 sekunde (1,98 sekundi) dulja no prosječna vrijednost TBUT testa. Ukoliko PBBT detektira nastanak nepravilnosti u suznom filmu što izaziva optičke aberacije i zamućenje slike, a što TBUT detektira kao pucanje fluoresceinom obojanog suznog filma, može se pretpostaviti da su izmjerene vrijednosti PBBT dulje od TBUT vrijednosti zbog činjenice da ispitanik mora prvo primiti signal mutnije slike iz oka, potom postati svjestan mutnijeg vida, te naposljetku to verbalizirati, a za sve to treba određeno vrijeme.

Istome problemu možemo prići i sa druge strane, kako je prikazano u poglavlju 5.5.4.

Ukoliko prihvatimo predloženu graničnu vrijednost TBUT testa između patoloških i urednih vrijednosti od 5 sekundi, možemo podijeliti ispitanike iz skupina sa i bez simptoma u dvije skupine ovisno o izmjerenim vrijednostima TBUT, višim ili nižim od 5 sekundi. Sa prosječnim izmjerenim vrijednostima TBUT testa uspoređena je prosječna vrijednost izmjerenog PBBT testa. Rezultati pokazuju za desno oko da je kod onih ispitanika koji su

imali izmjereni TBUT manji od 5 sekundi prosječna vrijednost PBBT bila 7,08 sekundi po vlastitoj procjeni i 6,23 sekundi po procjeni ispitivača. Skupina koja je imala vrijednost izmjerenog TBUT-a jednaku ili veću od 5 sekundi, imala je prosječno vrijeme PBBT 11,53 sekundi (izmjereno od strane ispitanika), odnosno 9,89 sekundi (izmjereno od strane ispitivača). Za lijevo oko, kod onih ispitanika koji su imali izmjereni TBUT manji od 5 sekundi prosječna vrijednost PBBT bila 6,84 sekunde po vlastitoj procjeni i 5,75 sekundi po procjeni ispitivača. Skupina koja je imala vrijednost izmjerenog TBUT-a jednaku ili veću od 5 sekundi, imala je prosječno vrijeme PBBT 11,13 sekundi (izmjereno od strane ispitanika), odnosno 9,34 sekundi (izmjereno od strane ispitivača).

Već je prikazano da su vrijednosti PBBT mjerene od strane ispitanika u visokoj korelaciji sa onima mjerenim od ispitivača, posebno u nižim vrijednostima kakve su dobijane u skupini sa simptomima disfunkcije suza, tako da ćemo se dalje usredotočiti samo na vrijednosti mjerene od strane ispitanika.

Vidljivo je dakle da su prosječne izmjerene PBBT vrijednosti od strane ispitanika sa vrijednostima TBUT nižim od 5 sekundi bile 7,08 sekundi za desno i 6.84 sekunde za lijevo oko. Zanimljivo je da i na ovaj način dobijamo vrijednost **PBBT 2 sekunde dulju od TBUT**, te da su vrijednosti PBBT između očiju neznatno različite.

Obzirom na sve navedeno, realno je predložiti kao graničnu vrijednost PBBT testa izmjerenu od strane ispitanika **vrijeme od 7 sekundi**.

Autor ove disertacije svjestan je da je ovako izračunata granična vrijednost aproksimativna, te da svakako zahtijeva detaljniju validaciju. No, pošto je nađena značajna statistička povezanost između TBUT i PBBT testova, postoji opravdanje da ovaj novi dijagnostički test vezemo uz već etablirani TBUT, sa svim njegovim manjkavostima. No, ako znamo da se stavovi o graničnoj vrijednosti jednog toliko često korištenog testa kao što je TBUT razlikuju za punih 5 sekundi, tada je potpuno nerealno zahtijevati određivanje granične vrijednosti PBBT na dijelić sekunde.

6.5. TBUT test

Kako je u uvodu izloženo, TBUT test, uz sve svoje ozbiljne manjkavosti, ostaje središnji test u dijagnostici disfunkcije suznog filma.

U ovome istraživanju kontrolna skupina imala je prosječno izmjerene vrijednosti TBUT od 8,24 sekunde, dok su prosječne vrijednosti TBUT u skupini sa simptomima disfunkcije suza bile 4,3 sekunde.

Autor ovoga rada je u svojem istraživanju dobio prosjek vrijednosti TBUT testa u grupi bez subjektivnih smetnji od 9,2 sekunde, dok su prosječne vrijednosti u skupini sa subjektivnim smetnjama bile 2,4 sekunde (198). Sullivan u svojem istraživanju dobija prosječne vrijednosti TBUT testa za osobe sa disfunkcijom suza od 3,2 sekunde, te 7,1 sekundu kod osoba bez disfunkcije suza (145). Lemp 1970. kao graničnu vrijednost TBUT testa prema patološkim određuje 10 sekundi, Sullivan 5 sekundi, sa prosjekom patoloških vrijednosti od 3,2 sekunde (142, 143, 145). Zanimljivo je primijetiti da je autor ovog istraživanja u njemu kao i u svom prethodnom istraživanju u skupini *bez simptoma* disfunkcije suza dobio prosječne vrijednosti TBUT *niže* od granične vrijednosti od 10 sekundi (8,24 i 9,2 sekundi), koju mnogi autori, kao što je Lemp, zagovaraju, dok su obje prosječne vrijednosti TBUT u skupini bez simptoma bile niže od 5 sekundi (4,3 i 2,4 sekundi), što je granična vrijednost koju zagovaraju autori kao što je Sullivan. Na osnovu navedenog možemo pretpostaviti da je granična vrijednost od 5 sekundi ipak realnija od one od 10 sekundi.

6.5.1. Razlika vrijednosti TBUT između očiju

Kako bi se provjerilo da li je nužno mjerenje TBUT vrijednosti na oba oka, učinjena je daljnja analiza značajnosti razlike između prosječne TBUT vrijednosti izvedene iz tri nezavisna mjerenja za desno i lijevo oko.

Nije utvrđena statistički značajna razlika između TBUT vrijednosti lijevog i desnog oka ($Z = -1,670$; $p = 0,095$).

Što nam govori ovaj podatak? Naoko malo, no zapravo nam može veoma mnogo pomoći u pojednostavljivanju svakodnevnog kliničkog rada.

Bojanje površine oka i suznoga filma fluoresceinom standardno se provodi na oba oka, prije svega da se ustanovi postoje li defekti epitela površine oka. Mjerenje TBUT i opservacija bojanja defekata epitela međusobno ne interferiraju, no što ako npr. želimo ekspresijom Meibomovih žlijezda provjeriti njihovu funkciju i utjecaj na debljinu i izgled lipidnog sloja suza, što provjeravamo metodom interferencije (poglavlja 1.5.2.1.3. i 1.5.2.2.1.)? Učinimo li to prije mjerenja TBUT, vrijednosti TBUT neće biti određene nativno. S druge strane, želimo li izmjeriti debljinu lipidnog sloja nakon TBUT i ekspresije Meibomovih žlijezda, tada će fluorescein utjecati na nalaz interferometrije.

No, što ako prvo izmjerimo debljinu lipidnog sloja oba oka interferometrijom, učinimo ekspresiju Meibomovih žlijezda *na jednom oku*, provjerimo interferometrijom ima li promjene u debljini i izgledu lipidnog sloja na tom oku, te potom obojimo fluoresceinom suzni film *oba oka*? Na taj ćemo način dobiti nativne vrijednosti TBUT na oku na kojem nije učinjena ekspresija Meibomovih žlijezda, dok ćemo na drugom moći provjeriti je li ekspresija žlijezda promijenila vrijednosti TBUT. Ukoliko su nativno izmjerene vrijednosti TBUT na jednom oku niske, dok su na onome po ekspresiji Meibomovih žlijezda dulje, to nam daje veoma vrijedan dijagnostički podatak da je uzrok niske nativne vrijednosti TBUT testa disfunkcija lipidnog sloja suza.

Pošto rezultati ovog istraživanja pokazuju da nema statistički značajne razlike u vrijednostima TBUT između očiju, vrijednost TBUT izmjerenu nativno na samo jednom oku možemo uzeti kao mjerodavnu za oba, osim ako ne postoji asimetrija u nalazu površine očiju (ožiljci, unilateralna upala itd.), što i inače onemogućuje upotrebu TBUT testa u procjeni funkcije suznog filma.

6.5.2. TBUT i skupine sa i bez simptoma disfunkcije suza

U ovome istraživanju kontrolna skupina je imala statistički značajno više vrijednosti mjerenja TBUT no skupina sa simptomima disfunkcije suza: 8,24 sekunde naprema 4,3 sekunde. Kao i PBBT, TBUT test je uspješno detektirao one ispitanike koji su imali simptome disfunkcije suznog filma.

Slične je rezultate dobio autor ove disertacije u svojem prethodnom istraživanju: nađena je statistički značajna razlika u vrijednostima TBUT testa između ispitanika bez subjektivnih i ispitanika sa subjektivnim smetnjama disfunkcije suza ($Z = 7,482$; $P < 0,001$) (199).

6.5.3. TBUT i zbroj simptoma disfunkcije suznog filma

Nije utvrđena statistički značajna povezanost ukupnog zbroja samoiskazanih simptoma i TBUT vrijednosti ni za jedno oko.

Ovaj podatak tipičan je za dijagnostiku disfunkcije suza: vrlo mala ili nikakva korelacija između simptoma i znakova disfunkcije suza. O ovom problemu već je opširno bilo riječi u poglavlju 6.4.2. o odnosu PBBT testa i zbroja simptoma. Autor ove disertacije dobio je identične rezultate u svojem istraživanju: nije pronađena statistički značajna korelacija

vrijednosti TBUT testa i zbroja subjektivnih simptoma u skupini sa subjektivnim simptomima disfunkcije suznog filma, iako je korištena drugačija baterija pitanja (200).

6.5.4. TBUT i PBBT

Uspoređujući dobijene vrijednosti PBBT i TBUT, dobijene su korelacije umjerene veličine koje su se pokazale statistički značajnima ($p < 0,01$). U procjenama prosječnih vrijednosti PBBT ispitanika i TBUT vrijednosti dobijena je korelacija od 0,409 za desno oko i 0,395 za lijevo oko. U procjenama prosječnih vrijednosti PBBT ispitivača i TBUT vrijednosti dobijena je umjerena pozitivna korelacija koja je nešto veća od povezanosti dobijene kod ispitanika i također se pokazala statistički značajnom ($p < 0,01$).

Niti sa jednom drugom dijagnostičkom metodom u ovome istraživanju PBBT nije u takvoj korelaciji, stoga se može pretpostaviti da PBBT i TBUT mjere različitu manifestaciju istog fenomena, destabilizaciju suznog filma.

Od svih korištenih testova u ovome istraživanju, međuodnos PBBT i TBUT ima najčvršću fiziološku podlogu. Kako je u uvodu istaknuto (poglavlje 1.5.5.). Sve navedene eksperimentalne i laboratorijske metode mjere utjecaj optičke aberacije na vidnu funkciju, dakle nastanka nepravilnosti u suznom filmu (37, 177, 178, 181, 182, 185, 186, 187, 188, 189). TBUT test baš to mjeri: pucanje suznog filma. Iako je u ovome istraživanju pronađena tek umjerena pozitivna korelacija između PBBT i TBUT, zanimljivo je da su vrijednosti PBBT otprilike za dvije sekunde dulje od vrijednosti TBUT. Ispitivač je zaustavio kronometar kada je ispitanik izjavio koliko je sekundi prošlo do zamućenja vida. Dulje vrijeme PBBT od TBUT vrijednosti možda se može objasniti činjenicom da ispitanik mora prvo primiti signal mutnije slike iz oka, potom postati svjestan mutnijeg vida, te naposljetku to verbalizirati, a za to sve treba određeno vrijeme. Kod ispitanika koji su odlično surađivali a imali su niže vrijednosti PBBT i TBUT zamijećena je baš ova pojava.

Kako je već opisano u poglavlju 6.4.5., možemo li stoga pretpostaviti da pomoću PBBT ispitanik zapravo detektira pucanje svojeg suznog filma, što dovodi do optičkih aberacija i posljedično mutnijeg vida? Ukoliko je to točno, još je zanimljivija činjenica da je PBBT neinvazivna dijagnostička metoda, dok se pri provedbi TBUT u oko kapa fluorescein, što destabilizira suzni film. Autori citirani u uvodu u poglavlju o TBUT testu (poglavlje 1.5.2.2.1.) navode da se smanjenjem količine unesenog fluoresceina u oko vrijednosti TBUT produljuju (149). Istodobno se za NIBUT, neinvazivnu dijagnostičku metodu, navodi kao granična vrijednost 10 sekundi (dakle ista koju zagovara dosta autora za TBUT test!), te se

naglašava da su vrijednosti NIBUT uvijek dulje no za TBUT test (201, 202). Kako onda da neinvazivni PBBT sa svojim vrijednostima toliko blizu prati invazivni TBUT test? Ovo zanimljivo pitanje zavrijeđuje daljnje istraživanje.

Na kraju, možemo zaključiti da je dobijena korelacija između TBUT i PBBT u ovome istraživanju bila umjerena, no prisutna. Ova činjenica, kao i činjenica da oba testa nisu u takvoj korelaciji niti sa jednim drugim korištenim testom, navodi na zaključak da obje metode mjere različitu kliničku manifestaciju istog fenomena- nepravilnog istanjenja, destabilizacije i konačno pucanja suznog filma.

6.6. Tip kože lica

Jedno od pitanja u upitniku bilo je i „imate li suhiju ili masniju kožu lica?“ Odgovor se ocjenjivao kao 1 (suha moža) pa do 10 (masna koža). Koji je bio cilj postavljanja ovog pitanja?

Meibomove žlijezde su modificirane lojne žlijezde kože. Pošto je lučenje lojnih žlijezda pod istom hormonalnom kontrolom kao i Meibomove žlijezde, htjelo se vidjeti postoji li međuodnos samopercepcije tipa kože lica i simptoma disfunkcije suza. Dakle, ukoliko se koža lica od strane ispitanika percipira suhijom (manje masnom), takav podatak možda korelira sa simptomima disfunkcije suza prouzročenim hiposekrecijom Meibomovih žlijezda (hiperevaporativno suho oko) te sa nalazom ekspresije Meibomovih žlijezda. Ukoliko je tako, onda bi nam anamnestički podatak o tipu kože lica mogao pomoći u postavljanju sumnje na disfunkciju suza.

Postoji li međuodnos spola, dobi i masnoće kože lica? Zlatogorski i Dikstein su u svojem istraživanju na 270 muškaraca i 382 žene u dobi od 20 do 95 godina ustanovili da je količina sebuma mjerena sebumetrom (vidi poglavlje 1.5.3.5.) na čelu i licu muškaraca bila neovisna o dobi, dok je kod žena zamijećen postupan pad sebuma kože nakon četrdesetih godina života, vjerojatno zbog pada koncentracije androgena u krvi (203).

No, kakav je odnos objektivnog nalaza masnoće kože sa subjektivnim osjećajem ispitanika? Možemo li se pouzdati u njegov iskaz? Laufer i Dikstein proveli su 1996. godine istraživanje na 103 žena u dobi od 19 do 82 godine. Sve su zamoljene da daju procjenu tipa svoje kože lica, te im je potom izmjerena masnoća kože čela, obraza i vrata sebumetrom (204). Rezultati su pokazali statistički značajnu korelaciju između samoocjene tipa kože i izmjerenih vrijednosti: 95% žena koje su se žalile na suhu kožu imale su niske izmjerene

vrijednosti sebuma na čelu, 100% njih na obrazu, te 87% na vratu. Također je pronađen statistički značajno veći broj žena koje su se žalile na masnu kožu nakon menopauze. Njima je izmjerena niža razina sebuma no ženama prije menopauze.

Iz gore navedenog vidljivo je:

1. Da ženama opada masnoća kože tijekom života, posebno poslije menopauze, dok je ona kod muškaraca nepromijenjena.
2. Da postoji visoka korelacija između objektivno izmjerene masnoće kože i subjektivne samoprocjene žena.

U ovom istraživanju analizirani su odgovori ispitanika oba spola. No, prilikom dobijanja odgovora na ovo pitanje zabilježeno je da su žene davale bitno određenije odgovore no muškarci, vjerojatno zato što obraćaju više pažnje na svoju kožu zbog kozmetike. Nadalje, primijećeno je da su one (najčešće mlađe žene) isto tako ponekad izjavljivale da imaju različito masnu ili suhu kožu na različitim dijelovima lica („miješana koža, T-zona“), te su u tom slučaju zamoljene da daju prosječnu ocjenu vrste kože lica.

6.6.1. Tip kože lica i skupine ispitanika

Ispitivane skupine su se statistički značajno razlikovale u samoprocjeni tipa kože lica u smislu da su ispitanici sa simptomima suhog oka izjavljivali da imaju značajno suhiju (manje masnu) kožu lica od onih iz skupine bez simptoma disfunkcije suza.

Ovi rezultati su važni su jer upućuju na (hormonalnu?) međupovezanost masnoće kože i simptoma disfunkcije suza.

Dakle, pitanje o tome ima li osoba suhiju ili masniju kožu lica ima smisla postaviti pri sumnji na disfunkciju suza.

6.6.2. Tip kože lica i simptomi disfunkcije suza

U skupini ispitanika sa disfunkcijom suznog filma dobijena je značajna, no po veličini koeficijenta umjerena negativna povezanost tipa kože i ukupnog broja simptoma.

Kako je to već prikazano kod PBBT i TBUT testa, i ovo je pitanje bolje koreliralo sa detekcijom pripadnosti skupini sa i bez simptoma disfunkcije suza (poglavlje 6.6.1.), no sa zbrojem simptoma. O mogućim razlozima za to već je prije bilo opširnije riječi na više mjesta.

Pitanje o masnoći kože lica može detektirati radi li se o osobi sa mogućim simptomima disfunkcije suza, no ne može biti pokazateljem težine takvog stanja.

U ovome je istraživanju, posebno u skupini sa simptomima disfunkcije suza, velika većina žena. Zlatogorski, Laufer i Dikstein u svojim su istraživanjima pokazali da žene imaju značajno manje masnu kožu no muškarci (203, 204). Stoga rezultati ovoga istraživanja prije svega odražavaju samoprocjenu tipa kože žena. Bilo bi zanimljivo ponoviti ovakvo istraživanje na ujednačenijem, neprigodnom uzorku.

6.6.3. Tip kože lica i dob

Za sve ispitanike zajedno dobijena je vrlo niska povezanost tipa kože lica i dobi ($r = -0,268$), no dobijena korelacija se pokazala statistički značajnom ($p < 0,01$). Daljnja analiza je učinjena po skupinama. Povezanost tipa kože lica i dobi u skupini sa disfunkcijom suza je niska, negativnog predznaka i iznosi $r = -0,301$, no statistički je značajna ($p < 0,01$), dok u kontrolnoj skupini nije nađena povezanost tipa kože lica i dobi ($r = -0,027$).

Ovi rezultati pokazuju da postoji statistički značajna korelacija između tipa kože lica i dobi, no da ona nije visoka. Prije opisana istraživanja takvu su korelaciju utvrdila za žene, a pošto one čine većinu ispitanika u ovoj studiji, možemo pretpostaviti da bi preciznije ocjenjivanje odgovora na ovo pitanje dalo i bolju korelaciju masnoće kože lica i dobi.

6.6.4. Tip kože lica i spol

Prema spolu, utvrđena je statistički značajna razlika ($p < 0,01$) u samoprocjenjenom tipu kože lica pri čemu žene navode značajno niže vrijednosti, odnosno suhiju kožu lica u odnosu na muškarce.

Ovaj rezultat sasvim je u skladu sa citiranom literaturom, a i sa empirijskim iskustvom ispitivača: žene, a posebno one u postmenopauzi, gotovo su bez iznimke izjavljivale da imaju suhu kožu lica. Takve osobe uglavnom nisu spominjale nikakvu razliku u masnoći dijelova lica (T zona).

6.6.5. Tip kože lica i LIPCOF

Rezultati su pokazali da percepcija tipa kože lica nije u korelaciji sa vrijednostima LIPCOF testa.

LIPCOF test opisan je u uvodu i u metodama (poglavlja 1.5.2.1.2. i 4.2.3.2.2.). Kako je opisano u uvodu, Hoeh i suradnici pronašli su visoku korelaciju između nabora spojnice i simptoma i znakova disfunkcije suza, no nisu dali objašnjenje zašto oni nastaju (115).

Mogući uzrok nastanka nabora spojnice može biti pojačano trenje između površine oka i vjeđa pri treptanju. Jedna od glavnih uloga lipidnog sloja suza je i podmazivanje površine oka. Ukoliko je lučenje lojnih žlijezda kože smanjeno, a pritom je smanjeno i lučenje Meibomovih žlijezda koje luče lipide koji podmazuju površinu očiju pri treptanju, te ukoliko je baš smanjeno podmazivanje površine oka uzrok nastanku nabora spojnice, tada će možda postojati međuodnos između samoiskazanog tipa kože i nalaza LIPCOF-a.

Uzrok što takva korelacija nije nađena može imati više objašnjenja: činjenica je da su obje uspoređivane varijable subjektivne: samopercepcija masnoće kože je sama po sebi subjektivna, a glavna mana LIPCOF metode isto tako leži u činjenici da stupnjevanje nalaza nije objektivno i egzaktno, te da ima veoma malo stupnjeva (od 0 do 3). Drugi mogući uzrok nepostojanja korelacije može biti taj što nabori spojnice uopće nisu povezani sa podmazivanjem površine oka lipidima, pa stoga i nema korelacije između masnoće kože i nalaza LIPCOF-a.

6.6.6. Tip kože lica i ekspresija Meibomovih žlijezda (EGM)

Utvrđena je niska pozitivna povezanost samoprocjenjenog tipa kože lica i rezultata procjene količine i izgleda sekreta dobijenog ekspresijom Meibomovih žlijezda. Povezanost se pokazala statistički značajnom, no dobijeni niski koeficijenti korelacije ukazuju nam samo na tendenciju na osnovu koje ne možemo vršiti predviđanja niti generalizirati dobijene nalaze.

Vidljivo je da su rezultati usporedbe samoiskazanog tipa kože lica i nalaza ekspresije Meibomovih žlijezda dali samo niske koeficijente korelacije. Empirijsko zapažanje tijekom provedbe istraživanja pokazalo je da su muškarci davali manje decidirane odgovore o samopercepciji kože svog lica u usporedbi sa ženama, što je možda razlog ovako niskim koeficijentima korelacije kada se analiziraju svi ispitanici. Bilo bi zanimljivo provesti usporedbu samoprocijene tipa kože lica i vrijednosti EGM na ujednačenom uzorku ispitanika. Ukoliko je gore navedena pretpostavka točna, tada bismo u takvom istraživanju dobili značajno bolje korelacije među ispitanicama nego među ispitanicima.

6.6.7. Tip kože lica i ekspresija Meibomovih žlijezda (EGM) kod ženskih ispitanika

Obzirom na veličinu uzoraka po spolu i gore navedene činjenice da su žene decidiranije odgovarale na upit o tipu kože lica, te da su imale značajno suhiju kožu lica no muškarci, učinjena je dodatna analiza povezanosti tipa kože i EGM samo za ženske ispitanike.

Kod ženskih ispitanika utvrđena je umjerena, ali statistički značajna povezanost samoprocjenjenog tipa kože i *količine* sekreta dobijenog EGM ($p < 0,01$) no nije utvrđena značajna povezanost samoprocjenjenog tipa kože i *izgleda* sekreta.

Ovakav rezultat pokazuje, ukoliko je samoprocjena masnoće kože pouzdana kao što je to očito kod žena, da postoji korelacija između samoprocjene tipa kože lica i *količine* eksprimiranog sekreta Meibomovih žlijezda. Ne čudi to što nije nađena značajna povezanost sa *izgledom* sekreta, pošto je većina žena izjavljivala da ima suhu kožu lica, što korelira sa oskudnim sekretom Meibomovih žlijezda dobijenim ekspresijom. Promijenjeni izgled sekreta prati hipersekreciju, što je češće kod muškaraca, no njihova samoprocjena masnoće kože evidentno nije bila dovoljno pouzdana za dobijanje bolje korelacije.

Iz svega prikazanog možemo zaključiti da anamnestičko pitanje o samoprocjeni kože lica u cilju postavljanja sumnje na disfunkciju suznog filma svakako ima svoje mjesto u svakodnevnom kliničkom radu, no da se samo odgovori žena mogu uzeti kao mjerodavni.

Redizajniranje istraživanja ovih parametara koje bi uključivalo i objektivno mjerenje sekrecije lojnih žlijezda sa više mjesta kože lica Sebumetrom, te sekrecije Meibomovih žlijezda Meibometrom (poglavlje 1.5.3.5.) vjerojatno bi unijelo više svjetla u ovu veoma zanimljivu i klinički korisnu, no veoma slabo istraženu problematiku.

6.7. LIPCOF

6.7.1. Vrijednosti LIPCOF testa u skupini sa simptomima disfunkcije suza i u onoj bez njih

Za oba oka utvrđena je statistički značajna razlika u LIPCOF vrijednostima između skupina: skupina sa simptomima disfunkcije suza ima više vrijednosti u odnosu na kontrolnu skupinu.

Kako je to već bilo vidljivo sa drugim ovdje korištenim metodama dijagnostike disfunkcije suza, prije svega sa PBBT i TBUT testovima, i *LIPCOF test se pokazao kao pouzdani način detekcije ispitanika sa simptomima disfunkcije suza.*

6.7.2. Povezanost rezultata LIPCOF testa i ukupnog zbroja simptoma u skupini sa simptomima disfunkcije suza

Zbroj simptoma u značajnoj je pozitivnoj korelaciji s LIPCOF vrijednostima. Međutim, utvrđene korelacije su vrlo niske, pa možemo govoriti da ukazuju na tendenciju, a ne na povezanost kao takvu. Jednako kako je to već bilo viđeno sa PBBT i TBUT testovima, i LIPCOF detektira pacijente sa simptomima disfunkcije suznog filma, no njegove vrijednosti su u vrlo slaboj korelaciji sa zbrojem njihovih simptoma, kako su oni već bili rangirani u upitniku korištenom u ovom istraživanju. Mogući uzrok s jedne strane može ležati u dizajnu upitnika, ali s druge strane i u činjenici da LIPCOF test ima veoma mali broj stupnjeva, samo 4 (0-3), što ograničava njegovo finije stupnjevanje. Isto ne treba smetnuti sa uma da je ocjena stupnja LIPCOF testa u načelu subjektivna, što dodatno u cijelu priču unosi element neobjektivnosti.

6.7.3. LIPCOF i tip kože lica

Rezultati su pokazali da percepcija tipa kože lica nije u korelaciji sa vrijednostima LIPCOF testa. Pošto su obje vrijednosti dobijene subjektivnom procjenom, ovakav rezultat ne čudi, iako bi patofiziološki mogle biti u međudnosu (suhija koža- manje lučenje Meibomovih žlijezda- manje podmazivanje površine oka pri treptanju- nastanak nabora spojnice).

6.7.4. LIPCOF i vrijednosti ekspresije Meibomovih žlijezda (EGM)

Uspoređujući dobijene vrijednosti LIPCOF-a i EGM u obje skupine, nije nađena statistički značajna korelacija među njima.

Razlozi nepostojanja statističke korelacije između LIPCOF testa i vrijednosti ekspresije Meibomovih žlijezda (EGM) mogu biti višestruki: oba testa imaju mali broj stupnjeva (LIPCOF 4, EGM 3) što otežava njihovo finije stupnjevanje, oba su u načelu orijentacijska jer se oslanjaju na procjenu ispitivača, a, na kraju, čak i da su obje metode

egzaktnije, korelacije možda ne bi bilo jer one možda uopće ne mjere istu pojavu, ili im ista pojava nije zajednički uzrok.

Za kraj, možemo zaključiti da je LIPCOF dijagnostička metoda koja ima svoje mjesto u dijagnostici disfunkcije suznog filma, no zbog svojih manjkavosti možemo je koristiti tek kao orijentacijsku metodu u skriningu disfunkcije suza. To je vjerojatno i razlog što ona nije prihvaćena od šireg kruga oftalmologa, bez obzira na svoju praktičnost.

6.8. Ekspresija Meibomovih žlijezda (EGM)

Korelacija rezultata ekspresije Meibomovih žlijezda sa drugim ispitivanim parametrima opširnije se razmatrala prilikom diskusije o tim parametrima, tako da se ta razmatranja ovdje neće ponavljati. Jedino ćemo ukratko istaknuti da je najviša korelacija nalaza ekspresije Meibomovih žlijezda i nekog od promatranih parametara pronađena kod ženskih ispitanika, kada je utvrđena umjerena ali statistički značajna povezanost samoprocjenjenog tipa kože i *količine* sekreta dobijenog ekspresijom Meibomovih žlijezda.

6.9. Hiperemija spojnice

Pri analizi rezultata procjene hiperemije spojnice (CCLRU skala), rezultati su pokazali da kod 95,5% ispitanika sa simptomima disfunkcije suza nije zamijećena nikakva hiperemija spojnice, a u kontrolnoj skupini ona nije zamijećena kod nijednog ispitanika.

Ovakav rezultat ne čudi: *suho oko nije crveno oko*. Ovakav veoma mali postotak ispitanika koji su imali hiperemiju spojnice spada u sam kraj Gaussove krivulje distribucije intenziteta znakova disfunkcije suza, i nikako nije reprezentativan za veliku većinu osoba sa ovim problemom.

Neosporna je činjenica da je procjena hiperemije spojnice subjektivna procjena ispitivača. No, zasada ne postoji metoda koja bi objektivno kvantificirala hiperemiju spojnice oka.

6.10. Bojanje rožnice fluoresceinom

Pri analizi rezultata bojanja rožnice fluoresceinom (NEI skala), nije zamijećena statistički značajna povezanost ukupnog broja simptoma i vrijednosti bojanja rožnice.

Što je mogući razlog za ovakav rezultat? Činjenica ostaje da je ovo istraživanje provedeno u proljeće a ne zimi, kada osobe sa disfunkcijom suznog filma zbog suhoće zraka imaju naglašenije smetnje. Bez obzira na to, i ovdje se može reći slično kao i za hiperemiju spojnice: defekti epitela rožnice koji se boje fluoresceinom znak su težeg oblika disfunkcije suza, kompromitacije protektivne funkcije suznog filma. Takav oblik disfunkcije suznog filma uvijek je daleko rjeđi no blaži oblici poremećaja suza. Ovakav rezultat samo pokazuje koliko pacijenata sa disfunkcijom suznog filma ne prepoznamo, ukoliko nam se dijagnostika oslanja na detekciju defekata rožnice tipičnu za „suho oko“, onih na 6 sati. Ovakav zastarjeli način dijagnostike „suhog oka“ možda je razlogom što se prije pronalazilo mnogo manje pacijenata sa disfunkcijom suza no danas- korištenjem većeg broja pouzdanijih testova danas detektiramo sve više i više takvih pacijenata, ne zato što ih je više no prije, nego zato što su nam dijagnostičke metode osjetljivije.

6.11. Simptomi i doba dana

Post-hoc analizom odgovora na pitanje javljaju li se simptomi naglašenije ujutro, navečer ili su cijelog dana jednakog intenziteta, utvrđeno je da se ukupan broj simptoma značajno razlikuje između jutra i večeri ($p=0,039$), ali ne između jutra i cijelog dana ($p=0,481$) niti večeri i cijelog dana ($p=0,283$).

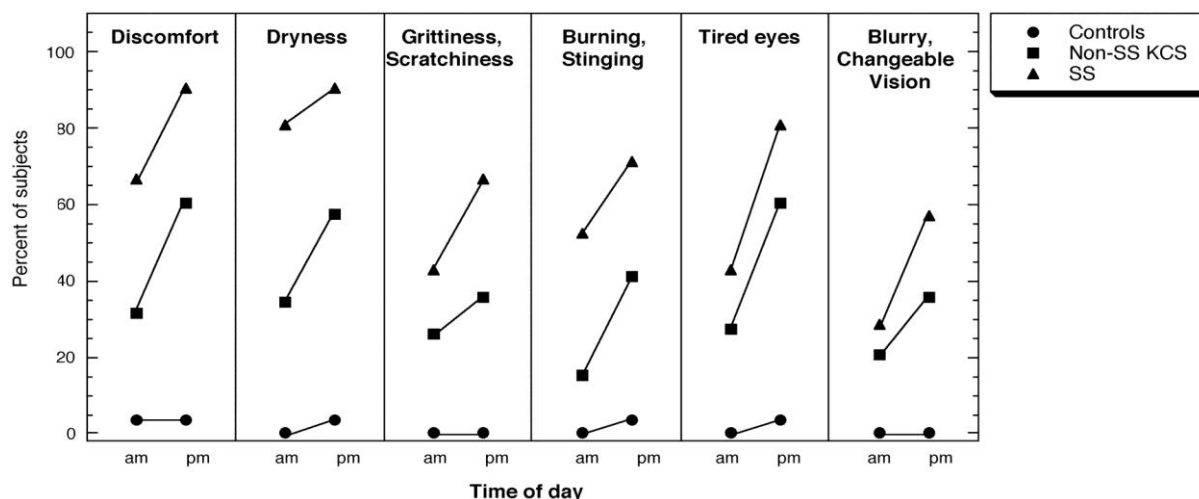
U svojem magistarskom radu autor ove disertacije je pronašao da je otprilike jednak broj ispitanika izjavio da ima pojačane smetnje ili ujutro ili navečer (47% naprema 44%), dok je samo 9% ispitanika izjavilo da ne osjeća razliku u smetnjama tijekom dana (205). Dakle, 91% ispitanika oštro je definiralo doba dana sa izraženijim smetnjama.

Ovi rezultati su se bitno razlikovali od onih objavljenih od strane Begleyne grupe (179). Ona je pronašla da je *svim* ispitanicima po *svim* anamnestičkim pitanjima bilo lošije kasnije po danu nego ujutro (Tablica 36).

Tablica 36. Smetnje vezane za suho oko ovisno o dobu dana

(iz: Begley CG, Chalmers RL, Abetz L et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity.

Inv Ophth Vis Sci 2003; 44: 4753-4761.)



Abelson i Holly su predložili da se anamnestički podatak o smetnjama i dobu dana koristi u diferencijaciji hiposekrecijskog i hiperevaporativnog suhog oka (105). Kao razlog su naveli da je ujutro lipidni sloj najtanji pošto se lipidi još nisu secernirali treptanjem, što izaziva simptome hiperevaporativnog suhog oka. Drugi razlog jače izraženih simptoma ujutro može biti i nakupljanje medijatora upale noću u slučaju hipersekrecije lipida i posljedičnog blefaritisa. Medijatori upale ujutro izazivaju iritaciju dok se ne otplave treptanjem.

S druge strane, osobe sa hiposekretivnim oblikom suhoga oka tijekom dana kumuliraju iritaciju površine oka trenjem, koje je pojačano zbog slabijeg podmazivanja suzama. Takve osobe stoga imaju najviše smetnji navečer. Preko noći oko ne trepće, te se stoga iritacija najmanje osjeća ujutro.

Na osnovu rezultata ovoga istraživanja, a posebno rezultata svojeg magistarskog rada, autor ove disertacije svakako je skloniji diferencijaciji pacijenata po dobi dana kada su smetnje izraženije. Pitanje koliko i kako se takav anamenestički podatak može objektivno kvantificirati mjerenjem nekog od parametara funkcije suza ostaje za neko drugo istraživanje.

7. Zaključak

7.1. Dob

Utvrđena je statistički značajna pozitivna povezanost između ukupnog broja simptoma suhog oka i dobi, što ukazuje da se s povećanjem dobi povećava i broj simptoma suhog oka. No, obzirom da je dobijena korelacija niska, ona se može interpretirati samo u smislu tendencije.

7.2. Spol

U grupi ispitanika bez subjektivnih smetnji udio žena bio je 65%, dok je u onoj ispitanika sa takvim smetnjama taj udio bio 90%. Iz rezultata je vidljivo da su muškarci navodili manje simptoma nego žene, no utvrđena razlika se nije pokazala statistički značajnom. Deskriptivna statistika pokazala je da postoji razlika i da žene navode više simptoma nego muškarci. No, razlike se nisu mogle smatrati pouzdanima zbog velikog nesrazmjera u udjelu ispitanika (90% žena, 10% muškaraca).

7.3. Simptomi disfunkcije suznog filma

U skupini ispitanika sa simptomima disfunkcije suznog filma prosječna vrijednost zbroja vrijednosti odgovora na pitanja iz Scheinovog upitnika i dodatnih pitanja koja su se uključivala u zbroj bila je 7,24.

Utvrđena je statistički značajna pozitivna povezanost između ukupnog broja simptoma suhog oka i dobi, što ukazuje da se s povećanjem dobi povećava i broj simptoma suhog oka, no obzirom da je dobijena korelacija niska, može se interpretirati samo u smislu tendencije.

Muškarci su navodili manje simptoma u odnosu na žene, no utvrđena razlika se nije pokazala statistički značajnom. Zbog velikog nesrazmjera u veličini uzoraka rezultate statističkog testiranja značajnosti razlike ne možemo smatrati pouzdanima.

7.4. PBBT test

Prosječne vrijednosti PBBT mjerene od ispitanika bile su 7,1 sekunda za skupinu sa simptomima, te 10,82 sekunde za skupinu bez njih, dok su one mjerene od ispitivača bile nešto kraće, 6,24 sekunde za skupinu sa simptomima te 8,86 sekundi za skupinu bez njih.

Utvrđena je statistički značajna razlika u vremenu PBBT između skupina, u smislu značajno nižih vrijednosti u skupini sa simptomima disfunkcije suza, bilo da je PBBT mjereno od strane ispitanika ili ispitivača. To znači da je PBBT uspješno detektirao one ispitanike koji su imali simptome disfunkcije suznog filma.

Nije utvrđena značajna povezanost ukupnog zbroja simptoma i PBBT vrijednosti niti u procjenama ispitanika niti ispitivača.

U tri odvojena mjerenja PBBT na desnom i lijevom oku procjene ispitanika i ispitivača bile su u visokoj pozitivnoj korelaciji.

Iskazi pacijenata bili su u visokoj korelaciji sa kontrolnim mjerenjem ispitivača, što nam daje mogućnost da ih koristimo u svakodnevnom radu, bez potrebe kontrole kronometrom.

Pošto je utvrđena visoka pozitivna korelacija između rezultata mjerenja ispitanika i ispitivača, pristupilo se samo analizi razlike između ispitanikova tri mjerenja PBBT.

Između pacijenatova tri mjerenja PBBT za desno oko nema statistički značajne razlike, no nađena je statistički značajna razlika između ispitanikova tri mjerenja za lijevo oko. Bez obzira na rezultate za lijevo oko, možemo zaključiti sa velikom vjerojatnošću da je već i samo jedno mjerenje PBBT od strane ispitanika dovoljno da se dobije relevantan rezultat, što značajno skraćuje pregled i čini ga još praktičnijim.

7.5. TBUT test

U ovome istraživanju kontrolna skupina je imala prosječno izmjerene vrijednosti TBUT od 8,24 sekunde, dok su prosječne vrijednosti TBUT u skupini sa simptomima disfunkcije suza bile 4,3 sekunde. Kontrolna skupina je imala statistički značajno više vrijednosti mjerenja TBUT no skupina sa simptomima disfunkcije suza. No, nije utvrđena statistički značajna povezanost ukupnog zbroja samoiskazanih simptoma i TBUT vrijednosti ni za jedno oko.

Nije utvrđena statistički značajna razlika između TBUT vrijednosti lijevog i desnog oka, što znači da je mjerenje TBUT-a na samo jednom oku dovoljno pouzdano za procjenu vrijednosti TBUT testa za oba oka.

Uspoređujući dobijene vrijednosti PBBT i TBUT, dobijene su korelacije umjerene veličine koje su se pokazale statistički značajnima. U procjenama prosječnih vrijednosti PBBT ispitivača i TBUT vrijednosti dobijena je umjerena pozitivna korelacija koja je nešto veća od povezanosti dobijene kod ispitanika i također se pokazala statistički značajnom.

Niti sa jednom drugom dijagnostičkom metodom u ovome istraživanju PBBT nije u takvoj korelaciji, stoga se može pretpostaviti da PBBT i TBUT mjere različitu manifestaciju istog fenomena, destabilizacije suznog filma.

7.6. Tip kože lica

Ispitivane skupine su se statistički značajno razlikovale u samoprocjeni tipa kože lica u smislu da su ispitanici sa simptomima suhog oka izjavljivali da imaju značajno suhiju (manje masnu) kožu lica od onih iz skupine bez simptoma disfunkcije suza.

U skupini ispitanika sa disfunkcijom suznog filma dobijena je značajna, no po veličini koeficijenta umjerena negativna povezanost tipa kože i ukupnog broja simptoma.

Za sve ispitanike zajedno dobijena je vrlo niska povezanost tipa kože lica i dobi, no dobijena korelacija se pokazala statistički značajnom. Daljnja analiza je učinjena po skupinama. Povezanost tipa kože lica i dobi u skupini sa disfunkcijom suza je niska i negativnog predznaka, no statistički je značajna, dok u kontrolnoj skupini nije nađena povezanost tipa kože lica i dobi.

Prema spolu, utvrđena je statistički značajna razlika u samoprocjenjenom tipu kože lica pri čemu žene navode značajno niže vrijednosti odnosno suhiju kožu lica u odnosu na muškarce.

Rezultati su pokazali da percepcija tipa kože lica nije u korelaciji sa vrijednostima LIPCOF testa.

Utvrđena je niska pozitivna povezanost samoprocjenjenog tipa kože lica i rezultata procjene količine i izgleda sekreta dobijenog ekspresijom Meibomovih žlijezda. Povezanost se pokazala statistički značajnom, no dobijeni niski koeficijenti korelacije ukazuju nam samo na tendenciju na osnovu koje ne možemo temeljem toga vršiti predviđanja i zaključivati.

Obzirom na veličinu uzoraka po spolu i gore navedene činjenice da su žene decidiranije odgovarale na upit o tipu kože lica, te da su imale značajno suhiju kožu lica no muškarci, učinjena je dodatna analiza povezanosti tipa kože i EGM samo za ženske ispitanike. Kod ženskih ispitanika utvrđena je umjerena ali statistički značajna povezanost samoprocjenjenog tipa kože i *količine* sekreta dobijenog EGM, no nije utvrđena značajna povezanost samoprocjenjenog tipa kože i *izgleda* sekreta.

7.7. LIPCOF

Za oba oka utvrđena je statistički značajna razlika u LIPCOF vrijednostima između skupina: skupina sa simptomima disfunkcije suza ima više vrijednosti u odnosu na kontrolnu skupinu.

Zbroj simptoma u značajnoj je pozitivnoj korelaciji s LIPCOF vrijednostima. Međutim, utvrđene korelacije su vrlo niske, pa možemo govoriti da ukazuju na tendenciju, a ne na povezanost kao takvu.

Uspoređujući dobijene vrijednosti LIPCOF-a i EGM u obje skupine, nije nađena statistički značajna korelacija među njima.

7.8. Hiperemija spojnice

Pri analizi rezultata procjene hiperemije spojnice (CCLRU skala), rezultati su pokazali da kod 95,5% ispitanika sa simptomima disfunkcije suza nije zamijećena nikakva hiperemija spojnice, a u kontrolnoj skupini ona nije zamijećena kod nijednog ispitanika.

7.9. Bojanje rožnice fluoresceinom

Pri analizi rezultata bojanja rožnice fluoresceinom (NEI skala), nije zamijećena statistički značajna povezanost ukupnog broja simptoma i vrijednosti bojanja rožnice.

7.10. Simptomi i doba dana

Post-hoc analizom odgovora na pitanje javljaju li se simptomi naglašenije ujutro, navečer ili su cijelog dana jednakog intenziteta, utvrđeno je da se ukupan broj simptoma značajno razlikuje između jutra i večeri ($p=0,039$), ali ne između jutra i cijelog dana ($p=0,481$) niti večeri i cijelog dana ($p=0,283$).

U zaključku, možemo reći da se metoda određivanja perioda vremena u kojem dolazi do zamućenja linije najbolje korigirane vidne oštine od otvaranja oka (*Post-Blink Blur Time-PBBT*), mjerena od strane ispitanika, potvrdila kao pouzdana metoda u detekciji disfunkcije suznoga filma. Nadalje, ona se pokazala kao jednostavna, brza i neinvazivna dijagnostička metoda, provedba koje od opreme zahtijeva samo Snellenove tablice. Jednako je detektirala ispitanike sa disfunkcijom suza kao i TBUT test, ali bez potrebe za korištenjem procjepne svjetiljke i kapanjem fluoresceinskih kapi. Zbog visoke ponovljivosti mjerenja i neznatne razlike u izmjenjenim vrijednostima između očiju, relevantna vrijednost se već može izmjeriti jednim mjerenjem na samo jednom oku, iako se preporuča još jedno prethodno mjerenje radi provjere suradnje i uvježbavanja pacijenta. Kao granična vrijednost između urednih i patoloških vrijednosti PBBT testa predlaže se vrijednost od 7 sekundi.

Klinički značaj ovoga testa nije samo u njegovoj sposobnosti detekcije pacijenata sa disfunkcijom suznog filma. Njegov je potencijal mnogo veći. Pomoću ovoga testa kliničari postaju svjesniji utjecaja suznoga filma na vidnu funkciju, što će ih motivirati da ovome aspektu oftalmološke problematike posvete veću pozornost u svome radu. Sa druge strane, izvedba ovoga testa na najzorniji će način ukazati pacijentu na prave razloge njegovih smetnji, što nikakvo objašnjavanje ili uvjeravanje liječnika ne može zamijeniti.

8. Kratki sadržaj

8.1. Cilj rada

Cilj ovog rada bio je istražiti utjecaj suznog filma na vidnu oštrinu mjerenjem proteklog vremena po treptaju nakon kojeg dolazi do zamućenja vidne oštrine (*Post-Blink Blur Time- PBBT*), korištenjem standardnih optotipa u ispitanika sa simptomima disfunkcije suznog filma i ispitanika bez simptoma disfunkcije suznog filma, provjeriti je li moguće ovaj parametar kvantificirati korištenjem optotipa i subjektivnog iskaza pacijenta, istražiti ponovljivost i praktičnost primjenjene metode za korištenje u svakodnevnoj kliničkoj praksi, te naposljetku istražiti postoji li korelacija između vremena zamućenja vidne oštrine po treptaju sa nekim od ostalih mjerenih parametara.

8.2. Metode

Pri provedbi istraživanja koristila se standardna oprema oftalmološke ordinacije:

3. Snellenovi optotipi za provjeru vidne oštrine.
4. procjepna svjetiljka za pregled prednjeg očnog segmenta, uz korištenje fluoresceinskih kapi za bojanje suznoga filma i defekata površine oka.

Za provjeru ispitanikovog mjerenja proteklog vremena od otvaranja oka do gubitka linije najbolje korigiranog vida korištenjem standardnih optotipa ispitivač je koristio kronometar.

Uzorak ispitanika je bio prigodni: svi punoljetni pacijenti koji su došli na standardni oftalmološki pregled, a koji su zadovoljili kriterije uvrštavanja u skupinu ispitanika sa smetnjama povezanim sa disfunkcijom suznog filma ili u kontrolnu skupinu bez takvih smetnji, te koji su po upoznavanju s načinom provedbe i ciljem istraživanja, potpisivanjem informiranog pristanka dali svoju pisanu suglasnost za sudjelovanje u istraživanju.

Pacijenti kod kojih bi sudjelovanje u istraživanju moglo dati neobjektivne rezultate zbog oftalmoloških (očna trauma, akutne upale oka, loš vid) ili neoftalmoloških razloga (loša suradnja) nisu bili uključeni u israživanje.

Svakome ispitaniku koji je zadovoljio kriterije uvrštavanja u istraživanje i potpisao informirani pristanak prvo se postavila baterija pitanja u cilju utvrđivanja simptomatologije

disfunkcije suznog filma. Kao osnova upitnika koristio se standardizirani Scheinov upitnik, modificiran dodatnim pitanjima relevantnim za ovo istraživanje.

Potom se svakom ispitaniku odredila najbolja korigirana vidna oština (*best corrected visual acuity- BCVA*).

Po ispitivanju vidne oštine pristupilo se mjerenju perioda vremena u kojem dolazi do zamućenja linije najbolje korigirane vidne oštine od otvaranja oka (*Post-Blink Blur Time-PBBT*).

Po mjerenju PBBT slijedio je pregled na biomikroskopu, a uključivao je:

1. procjenu hiperemije spojnice
2. LIPCOF (Lid-Parallel Conjunctival Folds)
3. TBUT (Tear Film Break-up Time)
4. bojanje rožnice fluoresceinom
5. ekspresiju Meibomovih žlijezda

8.3. Rezultati

Ispitivanjem je obuhvaćeno 200 ispitanika u dobi od 18 do 75 godina, od toga 100 u skupini ispitanika sa simptomima disfunkcije suznog filma i 100 u kontrolnoj skupini bez takvih simptoma.

Svi pregledi i sva mjerenja provedeni su od strane ispitivača (Igor Petriček), u Kabinetu za elektrodijagnostiku i ehografiju oka, Klinika za očne bolesti KBC Zagreb.

Ispitivanja su provedena u razdoblju od 23. veljače pa do 3. lipnja 2011. godine.

U obje skupine bilo zamjetno više ženskih ispitanika nego muških, što je posebno naglašeno za skupinu sa simptomima disfunkcije suznog filma, gdje je čak 90% ispitanika bilo žena.

Utvrđena je statistički značajna pozitivna povezanost između ukupnog broja simptoma suhog oka i dobi. Muškarci su navodili manje simptoma nego žene, no utvrđena razlika se nije pokazala statistički značajnom.

Utvrđena je statistički značajna razlika u vremenu PBBT između skupina, u smislu značajno nižih vrijednosti u skupini sa simptomima disfunkcije suza, bilo da je PBBT mjeren od strane ispitanika ili ispitivača. Nije utvrđena značajna povezanost ukupnog zbroja simptoma i PBBT vrijednosti niti u procjenama ispitanika niti ispitivača. U tri odvojena mjerenja PBBT na desnom i lijevom oku procjene ispitanika i ispitivača bile su u visokoj

pozitivnoj korelaciji. Iskazi pacijenata bili su u visokoj korelaciji sa kontrolnim mjerenjem ispitivača, što nam daje mogućnost da ih koristimo u svakodnevnom radu bez potrebe kontrole kronometrom, što bi svakako bitno kompliciralo cijeli postupak.

Kontrolna skupina je imala prosječno izmjerene vrijednosti TBUT od 8,24 sekunde, dok su prosječne vrijednosti TBUT u skupini sa simptomima disfunkcije suza bile 4,3 sekunde. Kontrolna skupina je imala statistički značajno više vrijednosti mjerenja TBUT no skupina sa simptomima disfunkcije suza. No, nije utvrđena statistički značajna povezanost ukupnog broja samoiskazanih simptoma i TBUT vrijednosti ni za jedno oko. Nije utvrđena statistički značajna razlika između TBUT vrijednosti lijevog i desnog oka, što znači da je mjerenje TBUT-a na samo jednom oku dovoljno pouzdano za procjenu vrijednosti TBUT testa za oba oka. Uspoređujući dobijene vrijednosti PBBT i TBUT, dobijene su korelacije umjerene veličine koje su se pokazale statistički značajnima. Niti sa jednom drugom dijagnostičkom metodom u ovome istraživanju PBBT nije u takvoj korelaciji, stoga se može pretpostaviti da PBBT i TBUT mjere različitu manifestaciju istog fenomena, destabilizaciju suznog filma.

Ispitivane skupine su se statistički značajno razlikovale u samoprocjeni tipa kože lica u smislu da su ispitanici sa simptomima suhog oka izjavljivali da imaju značajno suhiju (manje masnu) kožu lica od onih iz skupine bez simptoma disfunkcije suza. U skupini ispitanika sa disfunkcijom suznog filma dobijena je značajna, no po veličini koeficijenta umjerena negativna povezanost tipa kože i ukupnog broja simptoma. Ovisno o spolu, utvrđena je statistički značajna razlika u samoprocjenjenom tipu kože lica, pri čemu žene navode značajno niže vrijednosti odnosno suhiju kožu lica u odnosu na muškarce. Rezultati su pokazali da percepcija tipa kože lica nije u korelaciji sa vrijednostima LIPCOF testa.

Za oba oka utvrđena je statistički značajna razlika u LIPCOF vrijednostima između skupina: skupina sa simptomima disfunkcije suza ima više vrijednosti u odnosu na kontrolnu skupinu.

Pri analizi rezultata procjene hiperemije spojnice (CCLRU skala), rezultati su pokazali da kod 95,5% ispitanika sa simptomima disfunkcije suza nije zamijećena nikakva hiperemija spojnice, a u kontrolnoj skupini ona nije zamijećena kod nijednog ispitanika.

Pri analizi rezultata bojanja rožnice fluoresceinom (NEI skala), nije zamijećena statistički značajna povezanost ukupnog broja simptoma i vrijednosti bojanja rožnice.

Analizom odgovora na pitanje javljaju li se simptomi naglašenije ujutro, navečer ili su cijelog dana jednakog intenziteta, utvrđeno je da se ukupan broj simptoma značajno razlikuje između jutra i večeri, ali ne između jutra i cijelog dana niti večeri i cijelog dana.

8.4. Zaključak

Metoda određivanja perioda vremena u kojem dolazi do zamućenja linije najbolje korigirane vidne oštrine od otvaranja oka (*Post-Blink Blur Time- PBBT*), mjerena od strane ispitanika, potvrdila se kao pouzdana metoda u detekciji disfunkcije suznoga filma. Nadalje, ona se pokazala kao jednostavna, brza i neinvazivna dijagnostička metoda, provedba koje od opreme zahtijeva samo Snellenove tablice. Zbog visoke ponovljivosti mjerenja i neznatne razlike u izmjerenim vrijednostima između očiju, relevantna vrijednost se već može izmjeriti jednim mjerenjem na samo jednom oku, iako se preporuča još jedno prethodno mjerenje radi provjere suradnje i uvježbavanja pacijenta. Kao granična vrijednost između urednih i patoloških vrijednosti PBBT testa predlaže se vrijednost od 7 sekundi.

9. Summary

9.1. Title: The influence of tear film on visual function

Author: Igor Petriček, 2011.

9.2. Purpose

Purpose of this study was to explore the influence of tear film on visual acuity by measuring post-blink blur time (*PBBT*) using standard Snellen charts, in subjects with and without tear film dysfunction symptoms, to ascertain whether this parameter could be quantified by using subject's time interval estimation, to explore method's repeatability and ease of implementation in everyday clinical practice, and, finally, to find whether results of this test correlate with any other observed parameter.

9.3. Methods

Standard ophthalmology practice equipment was used: Snellen charts and slit lamp. Chronometer was used by the examiner for checking subject's measurement. Slit lamp examination included the estimation of conjunctival hyperemia, LIPCOF test, TBUT test, corneal fluorescein staining and the Meibomian gland expression.

9.4. Results

200 subjects were enrolled in study (age 18-75), 100 in group with tear film dysfunction symptoms and 100 in group without such symptoms.

Statistically significant difference between *PBBT* values measured by both the subject and examiner was found between groups, with lower values in group with tear film dysfunction symptoms. Moderate correlation was found between TBUT and *PBBT* measurements.

9.5. Conclusions

PBBT, measured by the subject, was found to be reliable tool in detecting dry eye. Furthermore, it is simple, quick and noninvasive diagnostic tool, requiring only Snellen charts. High repeatability and negligible difference between values measured on both eyes enable clinician to obtain relevant measurement by measuring only one eye once, although pre-test measurement is recommended to test patient's cooperation. 7 seconds are proposed as cutoff between normal and pathologic values.

10. Popis literature

1. Johnson ME, Murphy PJ. Changes in the tear film and ocular surface from dry eye syndrome. *Prog Retin Eye Res* 2004; 23: 449-74.
2. Schaumberg DA. Progress on the epidemiology of dry eye syndrome. *Ocul Surf* 2005; 3: S111.
3. Definition and Classification of Dry Eye. Report of the Diagnosis and Classification Subcommittee of the Dry Eye WorkShop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:75-92.
4. Brewitt H, Sistani F. Dry Eye Disease: The Scale of the Problem. *Survey of Ophthalmology* 2001; Volume 45, Supplement 2: 199-202.
5. Tseng, K, Tsubota K. Important concepts of treating ocular surface and tear disorders. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 825-35.
6. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995; 21: 221-232.
7. Brewitt H. Diagnostik und Therapie des 'trockenen Auges'. *Z Prakt Augenheilkd* 1995; 16: 349-54.
8. Dysfunctional Tear Syndrome Study Group, Wilmers Eye Institute, Johns Hopkins, Baltimore (2003.)
9. Smith G. Pathology of the tear film, u Korb DR, Craig J, Doughty M et al. The tear film: structure, function and clinical examination. Oxford: Butterworth Heinemann; 2002, 104-25.
10. Bron AJ. The Doyne Lecture- Reflections on the tears. *Eye* 1997;11: 583-602.
11. McCulley JP, Shine WE, Aronowicz J et al. Presumed Hyposecretory/Hyperevaporative KCS: Tear Characteristics. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2003;Vol 101: 141-154.
12. Murube J, Benitez del Castillo JM, Chenzhuo L et al. The Madrid Triple Classification of Dry Eye. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003; 78: 587-594.
13. Ruprecht KW. Incidence of the complaint of frequent sandy sensations in the eyes. *Contact Intraocular Lens Med J* 1978; 4:41-44.
14. Ruprecht KW, Giere W, Wulle KG. Statistical contribution on symptomatic dry eye. *Ophthalmologica* 1977; 174: 65-74.
15. Ruprecht KW, Loch EG, Giere W. Feeling of sand in the eyes and hormonal contraceptives. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1976; 168: 198-204.

16. Jacobsson LT, Axell TE, Hansen BU et al.. Dry eyes or mouth-an epidemiological study in Swedish adults, with special reference to primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun* 1989; 2: 521-527.
17. Hikichi T, Yoshida A, Fukui Y et al. Prevalence of dry eye in Japanese eye centers. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233: 555-558.
18. Bjerrum KB. Keratoconjunctivitis sicca and primary Sjogren's syndrome in a Danish population aged 30-60 years. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75: 281-286.
19. Schein OD, Munoz B, Tielsch JM et al. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 723-728.
20. Schein OD, Tielsch JM, Munoz B et al. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. A population based perspective. *Ophthalmology* 1997; 104: 1395-1401.
21. McCarthy CA, Bansal AK, Livingston PM et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998; 105: 1114-1119.
22. Caffery BE, Richter D, Simpson T et al. CANDEES: The Canadian Dry Eye Epidemiology Study. *Adv Exp Med Biol* 1998; 438: 805-806.
23. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1264-1268.
24. Petriček I, Pokupeć R, Cerovski B, Petriček G, Kalauz M. Epidemiologija očnih bolesti u općoj očnoj ambulanti. *Ophthalmol Croat* 2002; Vol 11. No 1-4: 11-19.
25. Mishima S, Gasset A, Klyce SD, Baum JL. Determination of tear volume and tear flow. *Invest Ophthalmol* 1966; 5: 264-276.
26. Kwok LS. Calculation and application of the anterior surface area of a human modern cornea. *Theor Biol* 1984; 108: 295-313.
27. Port MJA, Asaria TS. The assessment of tear volume. *J Br Cont Lens Assoc* 1990; 13: 76-82.
28. Mishima S. Some physiological aspects of the precorneal tear film. *Arch Ophthalmol* 1965; 73: 233-241.
29. Holly FJ. Tear film physiology and contact lens wear: pertinent aspects of tear film physiology. *Am J Optom Physiol* 1981; 58: 324-330.
30. Holly FJ. Tear film physiology and contact lens wear: contact lens tear film interaction. *Am J Optom Physiol* 1981; 58: 331-341.
31. Holly FJ. Formation and rupture of the tear film. *Exp Eye Res* 1973; 15: 515-525.

32. Liotet S, van Bijsterveld OP, Kogbe O et al. A new hypothesis on tear film stability. *Ophthalmologica* 1987; 195: 119-124.
33. Dilly PN. Structure and function of the tear film. *Adv Exp Med Biol* 1994; 350: 239-247.
34. Rieger G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 157-8.
35. Albarran C, Pons AM, Lorente A, et al. Influence of the tear film on optical quality of the eye . *Cont Lens Anterior Eye* 1997; 20: 129-35.
36. Montes-Mico R, Caliz A, Alio JL. Wavefront analysis of higher order aberrations in dry eye patients. *J Refract Surg* 2004; 20: 243-7.
37. Németh J, Erdélyi B, Csákány B, et al. High-Speed Videotopographic Measurement of Tear Film Build-up Time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; vol. 43 no. 6: 1783-1790.
38. Novak KD, Kohnen T, Chang-Godinich A, et al. Changes in computerized videokeratography induced by artificial tears. *J Cataract Refract Surg* 1997; 23: 1023–1028.
39. Hannush SB, Crawford SL, Waring GO III, et al. Accuracy and precision of keratometry, photokeratoscopy, and corneal modeling on calibrated steel balls. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1235–1239.
40. Buehren T, Collins MJ, Iskander DR, et al. The stability of corneal topography in the post-blink interval. *Cornea* 2001;20:826–833.
41. Montes-Mico R, Cervino A, Ferrer-Blasco T, et al. Optical quality of the interface air-tear film following instillation of eye drops in dry eyes. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36: 935-40.
42. Montes-Mico R, Alio JL, Charman WN. Dynamic changes in the tear film in dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 1615-9.
43. Montes-Mico R, Caliz A, Alio JL. Wavefront analysis of higher order aberrations in dry eye patients. *J Refract Surg* 2004; 20: 243-7.
44. Koh S, Maeda N, Hirohara Y, et al. Serial measurements of higher-order aberrations after blinking in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 133-8.
45. Montes-Mico R, Alio JL, Charman WN. Postblink changes in the ocular modulation transfer function measured by a double-pass method. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 4468-73.
46. Goto E, Tseng SC. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kynetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 173-80.

47. Mori A, Oguchi Y, Okusawa Y, et al. Use of high-speed, high-resolution thermography to evaluate the tear film layer. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 729-35.
48. Purslow C, Wolffsohn JS. Ocular surface temperature: a review. *Eye Contact Lens* 2005; 31: 117-23.
49. Buehren T, Collins MJ, Iskander DR, et al. The stability of corneal topography in the post-blink interval. *Cornea* 2001; 20: 826-33.
50. Goto E, Tseng SC. Kinetic analysis of tear interference images in aqueous tear deficiency dry eye before and after punctal occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 1897-905.
51. Tsubota K, Hata S, Okusawa Y, et al. Quantitative videographic analysis of blinking in normal subjects and patients with dry eye. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 715-20.
52. Norn M. Tear secretion in normal eyes. *Acta Ophthalmol* 1965; 43: 567-573.
53. Gassett A et al. Determination of tear flow and tear volume. *Invest Ophthalmol* 1966; 5: 264-276.
54. Records RE. Tear film. u *Physiology of the eye and visual system*, Hagerstown, Harper&Row; 1979, 47-67.
55. Rolando M, Refojo MF. Tear evaporimeter for measuring water evaporation from the tear film under controlled conditions in humans. *Exp Eye Res* 1983; 36: 25-33.
56. Tomlinson A, Trees GR, Occhipinti JR. Tear production and evaporation in the normal eye. *Ophthal Physiol* 1991; Opt 11: 44-47.
57. Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci* 1997; 74: 8-13.
58. Craig JP, Tomlinson A. Age and gender effects on the normal tear film. *Adv Exp Med Biol* 1998; 438: 411-415.
59. Tomlinson A, Giesbrecht C. The ageing tear film. *J Br Cont Lens Assoc* 1993; 16: 67-69.
60. Tomlinson A. Tear film changes with contact lens wear. U *Complications of contact lens wear*, St Louis, Mosby; 1992, 159-194.
61. Refojo MF, Rolando M, Belldegrun R et al. Tear evaporimeter for diagnosis and research. U *Preocular Tear Film in Health, Disease, and Contact Lens Wear*, Lubbock, Dry Eye Institute; 1986, 117-126.
62. Trees GR, Tomlinson A. Effect of artificial tear solutions and saline on tear film evaporation. *Optom Vis Sci* 1990; 67: 886-890.

63. Tsubota K, Yamada M. Tear evaporation from the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2942-2950.
64. Sorensen T, Taagehog Jensen F. Conjunctival transport of technetium-99m pertechnetate. *Acta Ophthalmol* 1979; 57: 691-699.
65. Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol* 1977; 22: 69-87.
66. Tiffany JM. Tear film stability and contact lens wear. *J Br Cont Lens Assoc* 1988; 11: 35-38.
67. Prydal JI, Artal P, Woon H et al. Study of the human precorneal tear film thickness and structure using laser interferometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2006-2011.
68. Prydal JI, Kerr-Muir MG, Dilly PN. Comparison of tear thickness in three species determined by the glass fibre method and confocal microscopy. *Eye* 1993; 7: 472-475.
69. Sirigu P, Shen RL, Pinto da Silva P. Human meibomian glands: the ultrastructure of acinar cells as viewed by thin section and freeze-fracture transmission electron microscopies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2284-2292.
70. Perra MT, Latini MS, Serra A et al. A histochemical study for androgen metabolic enzymes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: 771-773.
71. Thody AJ, Shuster S. Control and function of sebaceous glands. *Physiol Rev* 1979; 2: 383-416.
72. Norn MS. Expressibility of meibomian secretion. *Acta Ophthalmol* 1987; 65: 137-142.
73. Norn MS. Meibomian orifices and Marx's line, studied by triple vital staining. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1985; 63: 698-700.
74. Tiffany JM. Individual variations in human meibomian lipid composition. *Exp Eye Res* 1978; 27: 289-300.
75. Norn MS. Semiquantitative interference study of the fatty layer of precorneal tear film. *Acta Ophthalmol* 1979; 57: 766-774.
76. Guillon JP. Tear film structure in contact lenses. *U Preocular Tear Film in Health, Disease and Contact Lens Wear*. Lubbock, Dry Eye Institute; 1986, 914-939.
77. Tiffany JM, Marsden RG. The influence of composition on physical properties of meibomian secretion. *U Preocular Tear Film in Health, Disease and Contact Lens Wear*. Lubbock, Dry Eye Institute; 1986, 597-608.
78. Butcher EO, Coonin A. The physical properties of human sebum. *J Invest Dermatol* 1949; 12: 249-254.
79. Brown SI, Dervichian DG. The oils of the meibomian glands: physical and surface characteristics. *Arch Ophthalmol* 1969; 82: 537-540.

80. Schoenwald RD, Vidvauns S, Wurster DE et al. The role of tear proteins in tear film stability in the dry eye patient and in the rabbit. *Adv Exp Med Biol* 1998; 438: 391-400.
81. McCulley JP, Sciallis GF. Meibomian keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1977; 84: 788-793.
82. McDonald JE. Surface phenomena of tear films. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1968; 66: 905-909.
83. Norn MS. The conjunctival fluid. Its height, volume, density of cells, and flow. *Acta Ophthalmol* 1966; 44: 212-222.
84. Milder B. The lacrimal apparatus. U *Adler's Physiology of the Eye* , 8ed, St Louis, Mosby; 1987, 15-35.
85. Dartt DA. Physiology of tear production. U *The Dry Eye. A Comprehensive guide*. Berlin, Springer-Verlag; 1992, 65-99.
86. Bothelo SY. Tears and the lacrimal gland. *Sci Am* 1964; 211: 78-86.
87. Jaseplson AS, Lockwood AW. Immunoelectrophoretic studies of the protein components of normal tears. *J Immunol* 1964; 93: 532-539.
88. Sapse AT, Bonavida B, Stone W Jr. et al. Proteins in human tears. I. Immunoelectrophoretic patterns. *Arch Ophthalmol* 1969; 81: 815-819.
89. Farris RL. Tear analysis in contact lens wearers. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1985; 83: 501-545.
90. Seal DV, McGill JI, Mackie IA et al. Bacteriology and tear protein profiles of the dry eye. *Br J Ophthalmol* 1986; 70: 122-125.
91. Ford LC, DeLange RJ, Petty RW. Identification of non-lysozymal bactericidal factor (beta lysin) in human tears and aqueous humor. *Am J Ophthalmol* 1976; 81: 30-33.
92. Fullard RJ, Carney LG. Human tear enzyme changes as indicators of the corneal response to anterior hypoxia. *Acta Ophthalmol* 1985; 63: 678-683.
93. Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 677-681.
94. Dilly PN. Subsurface vesicles and tear film mucus. U *The Preocular Tear Film in Health, Disease and Contact Lens Wear*. Lubbock, Dry Eye Institute; 1986, 677-689.
95. Kaura R, Tiffany JM. The role of mucous glycoproteins. U *The Preocular Tear Film in Health, Disease and Contact Lens Wear*. Lubbock, Dry Eye Institute; 1986, 728-732.
96. Tiffany JM. Measurement of wettability of the corneal epithelium. I. Particle attachment method. *Acta Ophthalmol* 1990; 68: 175-181.

97. Tiffany JM. Measurement of wettability of the corneal epithelium. II. Contact angle method. *Acta Ophthalmol* 1990; 68, 182-187.
98. Tiffany JM. Composition and biophysical properties of the tear film: knowledge and uncertainty. *Adv Exp Med Biol* 1994; 350: 231-238.
99. Bron AJ. Prospects of the dry eye. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985; 104: 801-826.
100. Holly FJ. Diagnosis and treatment of dry eye syndrome. *Cont Lens Spectrum* 1989; 4(7): 37.
101. McMonnies CW, Ho A. Patient history in screening for dry eye conditions. *J Am Optom Assoc* 1987; 58: 296.
102. Norn MS. Diagnosis of dry eye. U *The Dry Eye. A Comprehensive Guide*. Berlin, Springer-Verlag; 1992, 165-169.
103. Rolando M, Macri A, Alongi S et al. Use of a questionnaire for the diagnosis of tear film related ocular surface disease. U *Lacrimal Gland, Tear Film and Dry Eye Syndromes*, New York, Plenum Press, 1997.
104. Guillon JP. Current clinical techniques to study the tear film and tear secretions. U *The Tear Film, structure, function and clinical examination*, Butterworth-Heinemann; 2002, 51-81.
105. Abelson MB, Holly FJ. A tentative mechanism for inferior punctate keratopathy. *Am J Ophthalmol* 1977; 83: 866-869.
106. Begley CG, Caffery B, Nichols KK, et al. Responses of contact lens wearers to a dry eye survey. *Optom Vis Sci* 2000; 77: 40-46.
107. McMonnies CW. Key questions in a dry eye history. *J Am Optom Assoc* 1986; 57: 512-517.
108. Fullard RD, Snyder C. Expanded Dry Eye Patient Questionnaire. U *Anterior Segment Complications of Contact Lens Wear*, New York, Churchill Livingstone; 1995, 12-14.
109. Holly FJ. Surface chemical evaluation of artificial tears and their ingredients. I. Interfacial activity. *Cont Intraoc Lens Med J* 1978; 14(2): 14-31.
110. Maurice DM. Structures and fluids involved in the penetration of topically applied drugs. *Int Ophthalmol Clin* 1980; 20: 7-20.
111. Holly FJ. Tear film physiology. *Am J Optom Physiol Opt* 1980; 57(4): 252-257.
112. McDonald JE. Surface phenomena of the tear film. *Am J Ophthalmol* 1969; 67(1): 56-64.
113. Terry JE. Eye disease of the elderly. *J Am Optom Assoc* 1984; 55: 23-29.

114. Taylor HR. Studies on tear film in climatic droplet keratopathy and pterygium. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 86-88.
115. Hoh H, Schirra F, Kienecker C et al. Lid-parallel conjunctival fold (LIPCOF) and dry eye: a diagnostic tool for the contactologist. *Contactologia* 1995; 17E: 104-117.
116. Korb DR, Baron DF, Herman JP et al. Tear film lipid layer thickness as a function of blinking. *Cornea* 1994; 13(4): 354-359.
117. Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita S. Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 818-824.
118. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Special Issue 2011; Vol. 52, No. 4
119. Ehlers N. The precorneal tear film. Biomicroscopical, histological and chemical investigations. *Acta Ophthalmol* 1965; 81 (Suppl.), 5-136.
120. Tearscope. Tearscope Plus Clinical Handbook and Tearscope Plus Instructions. Windsor, Keeler Ltd, Windsor, Berkshire; Keeler Insts Inc., Broomall, PA, 1997.
121. Sudi Patel, Kenny J Blades. *The Dry Eye-A Practical Approach*. Butterworth-Heinemann; 2003, 57-60.
122. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease: classification and grading of eyelid changes. *Eye* 1991;5:395-411
123. Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea*.2008;27(10):1142-1147.
124. Norn MS. Examination after vital staining. *U Eternal Eye. Methods of Examination*. Copenhagen, Scriptor; 1974, 51-72.
125. Feenstra RPG, Tseng SCG. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. *Ophthalmology* 1992; 99(4): 605-617.
126. Wilson G, Ren H, Laurent J. Corneal epithelial fluorescein staining. *J Am Optom Assoc* 1995; 66(7): 435-441.
127. Begley CG, Weirich B, Benak J et al. Effect of rigid gas permeable contact lens solutions on the human corneal epithelium. *Optom Vis Sci* 1992; 69: 347.
128. Norn MS. Vital staining of the cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol (Kbh)* 1972; 113(Suppl): 9-66.
129. Feenstra RPG, Tseng SCG. What is actually stained by rose bengal? *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 984-993.
130. Tseng SCG. Evaluation of the ocular surface in dry eye conditions. *Int Ophthalm Clin* 1994; 34(1): 57-69.

131. Norn MS. Lissamine green. Vital staining of cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol* 1973; 51(4): 483-491.
132. Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969; 82: 10-14.
133. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eye. *CLAO J* 1995; 23: 221–232.
134. Bron AJ, Evans VE, Smith JA, et al. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003; 22(7): 640–650.
135. Korb DR, Korb JME. Corneal staining prior to contact lens wearing. *J Am Optom Assoc* 1970; 41(3): 228-232.
136. Norn MS. Micropunctate fluorescein vital staining of the cornea. *Acta Ophthalmol* 1970; 48: 108-118.
137. Korb DR, Herman JP. Corneal staining subsequent to sequential fluorescein instillations. *J Am Optom Assoc* 1979; 50(3): 361-367.
138. Lemp MA, Hamill JR. Factors affecting tear film break-up in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 1973; 89(2): 103-105.
139. Guillon JP. Current clinical techniques to study the tear film and tear secretions. *U The Tear Film, structure, function and clinical examination*, Butterworth-Heinemann; 2002, 63.
140. Norn MS. Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wetting time. *Acta Ophthalmol* 1969; 47(4): 865-880.
141. Rengstorff RH. The precorneal tear film: break-up time and location in normal subjects. *Am J Optom Physiol Optics* 1974; 51: 765-769.
142. Lemp MA, Dohlman CH, Holly FJ. Corneal dessication despite normal tear volume. *Ann Ophthalmol* 1970; 2: 258-284.
143. Lemp MA, Dohlman CH, Kuabara T et al. Dry eye secondary to mucus deficiency. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1971; 75: 1223-1227.
144. Mackie IA, Seal DV. The questionably dry eye. *Br J Ophthalmol* 1981; 65: 2-9.
145. Sullivan et al. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3*, Kluwer Academic/Plenum Publisher; 2002.
146. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 17(1): 38-56, 1998.

147. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR et al. Effect of fluorescein instillation on the precorneal tear film stability. *Curr Eye Res* 1985; 4(1): 9-12.
148. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR et al. Non-invasive assessment of tear film stability. U *The Precorneal Tear Film in Health, Disease and Contact Lens Wear*. Lubbock, Dry Eye Institute; 1986, 64-75.
149. Marquardt R, Stodmeister R, Christ T. Modification of tear film break-up time test for increased reliability. U *The Precorneal Tear Film in Health, Disease and Contact Lens Wear*. Lubbock, Dry Eye Institute; 1986, 57-63.
150. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998;17:38 –56.
151. Andres S, Henriquez A, Garcia ML et al. Factors of the precorneal tear film break-up time (BUT) and tolerance of contact lenses. *Int Cont Lens Clin* 14(3): 103-107, 1987.
152. Korb DR. The tear film- its role today and in the future. U *The Tear Film, structure, function and clinical examination*, Butterworth-Heinemann; 2002, 136.
153. Lowther GE. Examination of patients and predicting tear film-related problems with hydrogel lens wear. U *Dryness, Tears and Contact Lens Wear*, Boston, Butterworth-Heinemann; 1997, 36-37.
154. Tonge SR, Hunsaker J, Holly FJ. Non-invasive assessment of tear film break-up time in a group of normal subjects- implications for contact lens wear. *J Br Cont Lens Assoc* 1991; 14: 201-205.
155. Murube J. History of the dry eye. U *The Dry Eye. A Comprehensive Guide*. Berlin, Springer-Verlag; 1992, 12.
156. Larke JR. *The Eye in Contact Lens Wear*. 2. izdanje, Oxford, Butterworth- Heinemann; 1997, 32-33.
157. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, et al. A non-invasive instrument for clinical assessment of the pre-corneal tear film stability. *Curr Eye Res*. 1985;4:1–7
158. Abelson MB, Lamberts DW. Dry Eye Update, *Excerpta Medica* (Amsterdam) 1983; 1-17.
159. Jones LT. The lacrimal secretory system and its treatment. *Am J Ophthalmol* 1966; 62: 47-60.
160. Jordan A, Baum J. Basic tear flow, does it exist? *Ophthalmology* 1980; 87: 920-930.
161. Nelson JD. Diagnosis of keratoconjunctivitis sicca. *Int Ophthalmol Clin* 1994; 34: 37-56.

162. Hom MM, Shovlin JP. Dry Eyes and contact lenses. U Contact Lens Prescribing and Fitting. Boston, Butterworth-Heinemann; 1997, 293-309.
163. Gasson A, Morris J. The Contacz Lens Manual; A Practical Fitting Guide, 2. izdanje, Oxford, Butterworth- Heinemann; 1998, 382.
164. Guillon JP. Current clinical techniques to study the tear film and tear secretions. U The Tear Film, structure, function and clinical examination, Butterworth-Heinemann; 2002, 75.
165. Goto E, Endo K, Suzuki A et al. Tear evaporation dynamics in normal subjects and subjects with obstructive meibomian gland dysfunction. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44: 533-539.
166. Tabbara KF, Wagoner MD. Diagnosis and Management of Dry-Eye Syndrome. Int Ophthalmol Clin 1996; 36(2): 61-75.
167. Gilbard JP. Dry eye disorders. U: Alber DM, Jacobiec FA ur. Principles and practice of ophthalmology: clinical practice. Philadelphia, Saunders; 1994, 257-276.
168. Gilbard JP, Farris RL. Tear osmolarity and ocular surface disease in keratoconjunctivitis sicca. Arch Ophthalmol 1979; 97: 1642-1646.
169. Gilbard JP. Effects of hyperosmolarity on ocular surface epithelium in vivo. U: Proceedings of the Seventh Congress of the European Society of Ophthalmology, Helsinki; 1985, 4354-4358.
170. Foulks GN, Lemp MA, Berg M, Bhola R, Sullivan BD. TearLab™ Osmolarity as a biomarker for disease severity in mild to moderate dry eye disease. American Academy of Ophthalmology PO382, 2009.
171. Chew CK, Jansweijer C, Tiffany JM, Dikstein S, Bron AJ. An instrument for quantifying meibomian lipid on the lid margin: the meibometer. Curr Eye Res 1993;12:247–254.
172. Chew CK, Hykin PG, Jansweijer C, Dikstein S, Tiffany JM, Bron AJ. The casual level of meibomian lipids in humans. Curr Eye Res 1993;12:255–259.
173. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. Arch Ophthalmol 1999;117:723–930.
174. Komuro A, Yokoi N, Kinoshita S, Tiffany JM, Bron AJ, Suzuki T. Assessment of meibomian gland function by a newly-developed laser meibometer. Adv Exp Med Biol 2002;506:517–520.
175. Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. Cornea 1996; 15(3): 229-234.

176. Korb DR. The tear film- its role today and in the future. U: The Tear Film, structure, function and clinical examination, Butterworth-Heinemann; 2002, 127-132.
177. Petricek I, Prost M, Popova A. The differential Diagnosis of Red Eye: A Survey of Medical Practitioners from Eastern Europe and the Middle East. *Ophthalmologica* 2006; 220: 229-237.
178. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 2004; 23(8): 762-770.
179. Begley CG, Chalmers RL, Abetz L et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Inv Ophth Vis Sci* 2003; 44: 4753-4761.
180. Korb DR. The tear film- its role today and in the future. U: The Tear Film, structure, function and clinical examination, Butterworth-Heinemann; 2002, 174-177.
181. Montes-Mico R. Role of the tear film in the optical quality of the human eye. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:1631–1635.
182. Montes-Mico R, Alio JL, Munoz G, et al. Postblink changes in total and corneal aberrations. *Ophthalmology* 2004; 111:758–767.
183. Campbell C. The effect of tear film on higher order corrections applied to the corneal surface during wavefront-guided refractive surgery. *J Refract Surg* 2005; 21:S519–S524.
184. Patel S, Henderson R, Bradley L, et al. Effect of visual display unit use on blink rate and tear stability. *Optom Vis Sci* 1991; 68:888–892.
185. Montes-Mico R, Alio JL, Munoz G, Charman WN. Temporal changes in optical quality of air-tear film interface at anterior cornea after blink. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:1752–1757.
186. Thibos LN, Hong X. Clinical applications of the Shack-Hartmann aberrometer. *Optom Vis Sci* 1999; 76:817–825.
187. Tutt R, Bradley A, Begley C, Thibos LN. Optical and visual impact of tear break-up in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 4117-23.
188. Himebaugh NL, Wright AR, Bradley A, et al. Use of retroillumination to visualize optical aberrations caused by tear film break-up. *Optom Vis Sci* 2003; 80: 69-78.
189. Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita S. Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 818-24.
190. Kaido M, Dogru M, Ishida R, Tsubota K. Concept of functional visual acuity and its applications. *Cornea* 2007; 26 (9 Suppl 1): S29-S35.

191. Walker PM et al. IOVS 2007;48: ARVO E-Abstract 422.
192. Torkildsen G, The effects of lubricant eye drops on visual function as measured by the Inter-blink interval Visual Acuity Decay test. Clin Ophthalmol 2009; 3: 501-6.
193. Norn MS. The External Eye. U: Examination methods, Scriptor, Copenhagen; 1974, 119.
194. Craig JP, Tomlinson A. Effect of age on tear osmolality. Optom Vis Sci 1995; 72: 713-717.
195. Petriček I. Komparacija higrometrije sa postojećim metodama mjerenja suznog filma (magistarski rad). Zagreb: Medicinski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2005, str. 84.
196. Petriček I. Komparacija higrometrije sa postojećim metodama mjerenja suznog filma (magistarski rad). Zagreb: Medicinski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2005, str. 85.
197. Petriček I. Komparacija higrometrije sa postojećim metodama mjerenja suznog filma (magistarski rad). Zagreb: Medicinski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2005, str. 78.
198. Petriček I. Komparacija higrometrije sa postojećim metodama mjerenja suznog filma (magistarski rad). Zagreb: Medicinski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2005, str. 87.
199. Petriček I. Komparacija higrometrije sa postojećim metodama mjerenja suznog filma (magistarski rad). Zagreb: Medicinski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2005, str. 89.
200. Petriček I. Komparacija higrometrije sa postojećim metodama mjerenja suznog filma (magistarski rad). Zagreb: Medicinski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2005, str. 90.
201. Nichols JJ, Nichols KK, Puent B, et al. Evaluation of tear film interference patterns and measures of tear break-up time. Optom Vis Sci 2002;79(6):363–369.
202. Cho P, Douthwaite W. The relation between invasive and noninvasive tear break-up time. Optom Vis Sci 1995 Jan;72(1):17–27.
203. Zlatogorski A, Dikstein S. Skin surface sebum on the forehead and cheek of adults. 13th International Congress of the International Society of Bioengineering and Skin. Jerusalem: International Society of Bioengineering and Skin; 2000, 46.
204. Laufer A, Dikstein S. Objective Measurement and Self-Assessment of Skin-Care Treatments. Cosmetics & Toiletries 1996; 111: 91.
205. Petriček I. Komparacija higrometrije sa postojećim metodama mjerenja suznog filma (magistarski rad). Zagreb: Medicinski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2005, str. 86.

11. Kratki životopis

Rođen 1965. godine u Zagrebu, gdje završava osnovno i srednje obrazovanje, kao i Medicinski fakultet 1990. Godine. Nakon liječničkog staža odrađenog na Klinici za dječje bolesti u Klaićevoj, 1994. godine dobija specijalizaciju iz oftalmologije na Klinici za očne bolesti, KBC Zagreb. Specijalist oftalmolog na istoj Klinici postaje 1997. 1997. godine upisuje poslijediplomski studij iz oftalmologije pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. 2005. godine na istome fakultetu stječe titulu magistra znanosti iz područja biomedicine i zdravstva, braneći rad pod naslovom *Komparacija higrometrije sa postojećim metodama mjerenja suznog filma*.

Od 2000. godine radi u Kabinetu za elektrodijagnostiku i ehografiju na Klinici za očne bolesti KBC Zagreb.

Od 2004. surađuje u predavanju na poslijedipomskom studiju iz oftalmologije medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Od 2008. godine aktivno sudjeluje na više stručnih sastanaka iz područja kontaktologije, prije svega sa predavanjima iz područja patofiziologije suznoga filma i površine oka u kontaktologiji.

Dosad je objavio 85 stručnih članaka, publikacija ili radova iz područja oftalmologije, od kojih 12 u međunarodno citiranim časopisima. Sudjelovao je većem broju stručnih sastanaka, od kojih na 47 kao pozvani predavač, od kojih je 16 bilo međunarodnih.

Od 2004. godine aktivni je član u svojstvu člana užeg vodstva (Key Faculty) Južnoeuropske i Bliskoistočne Skupine za bolesti vanjskoga dijela oka (*Southern European and Middle Eastern External Eye Diseases Group*).